ELASTOSIS PERFORANS SERPIGINOSA

Zwei Fallberichte
mit elektronenmikroskopischen Untersuchungen
und Literaturauswertung

Leopold Wimmer

1980

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 26 81 77

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
(Direktor: Professor Dr. O. Braun-Falco)

ELASTOSIS PERFORANS SERPIGINOSA

Zwei Fallberichte
mit elektronenmikroskopischen Untersuchungen
und Literaturauswertung

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Leopold Wimmer
aus Passau

München 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. H.H. Wolff
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. O. Braun-Falco
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.1.1980

INHALTSÜBERSICHT

		Seite
1.	Einleitung: Zur Geschichte und Nomenklatur	1
2.	Fallberichte	3
2.1	Patient 1	3
2.1.1	Anamnese und klinisches Bild	3
2.1.2	Histopathologie	5
2.1.3	Elektronenmikroskopie	11
2.2	Patient 2	18
2.2.1	Anamnese und klinisches Bild	18
2.2.2	Histopathologie	20
2.2.3	Elektronenmikroskopie	22
3.	Literaturübersicht	27
3.1	Allgemeines	27
3.2	Klinisches Bild	27
3.2.1	Morphologie und Lokalisation der Effloreszenzen	27
3.2.2	Alters- und Geschlechtsverteilung	29
3.2.3	Kombination mit weiteren Erkrankungen	32
3.2.4	Verlauf und Therapieversuche	34
3.3	Histopathologie	36
3.3.1	Perforationszonen	36
3.3.2	Veränderungen des elastischen Gewebes	37

		Seite
3.3.3	Entzündungsreaktion	38
3.4	Histochemisches und physikalisches Verhalten der Elastika-positiven Fasern	39
3.5	Elektronenmikroskopie	41
4.	Klinische und histologische Differentialdiagnose (DD)	44
4.1	DD gegenüber dem Morbus Kyrle	44
4.2	DD gegenüber anderen Keratosen und papulösen Dermatosen	47
4.3	DD gegenüber der Tinea corporis	49
4.4	DD gegenüber weiteren perforierenden Dermatosen	49
5.	Theorien zur Ätiologie und Pathogenese	52
5.1	Theorien zur Ätiologie	52
5.2	Theorien zur Pathogenese	55
6.	Zusammenfassung	58
Anhang:	Zusammenstellung der bisher publizierten Fälle von Elastosis perforans serpiginosa	60
Literaturübersicht	....	68

1. Einleitung: Zur Geschichte und Nomenklatur

Die Elastosis perforans serpiginosa (E.p.s.) ist eine seltene Hautkrankheit. Sie wurde zum ersten Mal von LUTZ (53) 1953 als Keratosis follicularis serpiginosa beschrieben. Die histologischen Schnitte der betroffenen Hautpartien waren jedoch zu oberflächlich, um die feingeweblichen Merkmale dieser Krankheit vollständig zu erfassen. MIESCHER (63) war 1955 der erste, der bei einem klinisch äußerst ähnlichen Fall die Elastika-Färbung anwandte und so das für diese Dermatose pathognomonische histologische Substrat fand. Er nannte die Krankheit nach dem histomorphologischen Bild, das sich ihm bot, Elastoma intrapapillare perforans verruciforme. Von einigen Autoren (34, 36, 50, 96) wird jedoch FISCHER (1927) als Erstbeschreiber genannt, der in seinem Bericht über einen "eigenartigen anatomischen Befund bei einer Hautkrankheit" (25) trotz fehlender Elastika-Spezialfärbung alle klinisch und makroskopisch typischen Merkmale dieser Krankheit sowie die kennzeichnende Lokalisation am Nacken aufzeigte.

Trotz des relativ einheitlichen Erscheinungsbildes dieser eigentümlichen Hautveränderungen haben sie doch, wohl aufgrund der verschiedenen Ansichten über die Pathogenese und der daraus resultierenden Betonung bestimmter Komponenten, im Lauf der Geschichte mehrere Benennungen gefunden.
Während z.B. LUTZ (53) - Keratosis follicularis serpiginosa - und GRÜNEBERG (34) - Keratosis follicularis et parafollicularis serpiginosa - die follikuläre bzw. follikuläre und parafollikuläre Keratose

hervorhoben, legten MIESCHER (63) - Elastoma intrapapillare perforans verruciforme - oder auch LUCKE (51) - Elastoma perforans serpiginosum - Wert auf die Kennzeichnung der tumorartigen Hypertrophie der elastischen Fasern. Schließlich hat sich jedoch trotz gelegentlicher Abweichungen die von DAMMERT & PUTKONEN (17) erstmals vorgeschlagene Bezeichnung "Elastosis perforans serpiginosa" durchgesetzt, da die perforierende Elastose das pathognomonische Merkmal darstellt und weder ein zwangsläufig intrapapilläres Auftreten noch der Tumorcharakter des elastischen Gewebes nachgewiesen werden konnte.

Wegen ihrer Seltenheit und ihres weitgehend asymptomatischen Verlaufs besitzt die E.p.s. relativ geringe klinische Bedeutung. Das Interesse an dieser Erkrankung liegt vielmehr in der größtenteils unklaren Ätiologie und Pathogenese und in der differentialdiagnostischen Bedeutung vor allem im Zusammenhang mit den sogenannten "perforierenden Dermatosen" begründet.

In dieser Arbeit werden zwei Fälle von E.p.s., davon einer in Kombination mit Morbus Wilson, klinisch, histologisch und elektronenmikroskopisch vorgestellt. Nach einer Übersicht über die bisher in der Literatur beschriebenen Fälle werden die Theorien zur Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung diskutiert.

2. Fallberichte

Zwei Patienten mit typischen Hautveränderungen einer Elastosis perforans serpiginosa wurden klinisch, licht- und elektronenmikroskopisch untersucht.

2.1 Patient 1: A.G., 18 Jahre, männlich

2.1.1 Anamnese und klinisches Bild

Familienanamnese: Unauffällig

Vorgeschichte: Mit 3 Jahren Appendektomie. Mit 5 Jahren Verbrühung am Nacken. Die schlecht heilende, schmierige Brandwunde mußte stationär behandelt werden. Dabei wurden überschießende Granulationen mehrfach geätzt. Mit 6 Jahren Abklärung eines Vitium cordis. Seit dem 11. Lebensjahr Wesensveränderung mit auffällig läppischem Verhalten und zunehmender motorischen Unruhe, ausfahrenden, choreatisch athetoiden Bewegungen, Dysdiadochokinese sowie Apraxie und Hypersalivation. Mit 12 Jahren Diagnose einer hepatolentikulären Degeneration (Morbus Wilson) und Übernahme der Behandlung durch die Kinderklinik der Universität München. Dort wurde eine Behandlung mit d-Penicillamin begonnen (900 mg/d). Mit 18 Jahren Beginn der jetzigen Hautveränderungen mit Tendenz zur langsamen Ausbreitung. Subjektiv bestand weder Juckreiz noch Schmerzempfindung.

Hautbefund: Am Hals, mit Bevorzugung der Nackenregion, am Rande einer ausgedehnten, atrophischen, etwas hyperpigmentierten Verbrennungsnarbe finden sich nebeneinander zirzinäre, serpiginöse und angedeutet polyzyklische Herde (Abb. 1 u. 2). Sie bestehen aus stecknadelkopf- bis reiskorngroßen, teils konischen hyperkeratotischen Papeln. Die Papeln sind hautfarben bis rötlich, ältere Herde sind gelblich-braun. An der rechten Oberschenkel-

Abb. 1 Elastosis perforans serpiginosa. Patient 1. In den mittleren und seitlichen Nackenanteilen serpiginös und polyzyklisch angeordnete hyperkeratotische Papeln in der Umgebung einer Verbrühungsnarbe.

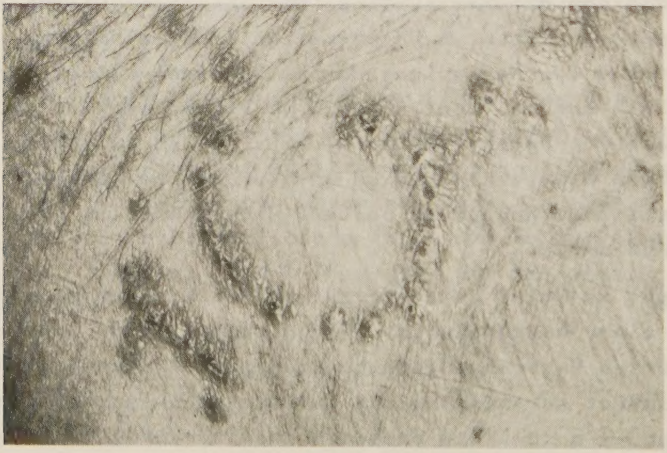


Abb. 2 Elastosis perforans serpiginosa. Patient 1. Stärkere Vergrößerung eines Details aus Abb. 1

streckseite findet sich ein weiterer handflächengroßer, bizarr konfigurierter, unterschiedlich pigmentierter Herd mit blaßbraunen Knötchen in der Peripherie.

Nebenbefunde an der Haut sind eine Akne vulgaris, zahlreiche, unterschiedlich stark pigmentierte Naevuszellnaevi am gesamten Integument, eine akzessorische Mamille rechts sowie Uhrglasnägel.

Sonstige Befunde: Der geistig etwas retardierte Patient befindet sich in gutem AZ und EZ. Die üblichen routinemäßigen Laborbefunde sind unauffällig. Ein Kayser-Fleischer'scher Kornealring ist beidseits zu sehen.

2.1.2 Histopathologie

Sowohl von der Nackenregion als auch vom Oberschenkel wurden Biopsien entnommen. Die Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin (H.E.) und mit der Elastikafärbung Resorcin-Fuchsin gefärbt.

In den H.E.-gefärbten Präparaten (Abb. 3 u. 4) sieht man die Epidermis unregelmäßig akanthotisch verbreitert. Die Epidermiszellen zeigen in diesem Bereich ein intrazelluläres Ödem. In Abb. 3 bedeckt eine parakeratotische Hornschuppe den Perforationsbereich. Innerhalb dieser Schuppe und darunter sieht man basophile Massen, die aus Zelltrümmern und faserigem Material bestehen. Etwa in der Mitte des Präparats findet sich ein Mikroabszess, der offenbar mit der Perforation nicht in Zusammenhang steht. An der Grenze der Epidermis zum Korium, vor allem in Einbuchtungen des akanthotischen Epithels, sind reichliche Entzündungszellen und teils faseriges, teils granuläres, eosinophiles Material zu sehen.

Abb. 3. Elastosis perforans serpiginosa. Patient 1. Perforationszone mit akanthotisch verbreitertem Epithel und entzündlichem Infiltrat. H.E., 35 : 1

Abb. 4 zeigt einen vergrößerten Ausschnitt aus Abb. 3. Die Spitze eines Retezapfens weist zwei Einbuchtungen auf und scheint in Auflösung begriffen. Zahlreiche Entzündungszellen, vorwiegend neutrophile Granulozyten, daneben einige Lymphozyten und Histiozyten sowie amorph-krümelige und faserige eosinophile Massen, scheinen von basal in die Epidermis einzudringen.

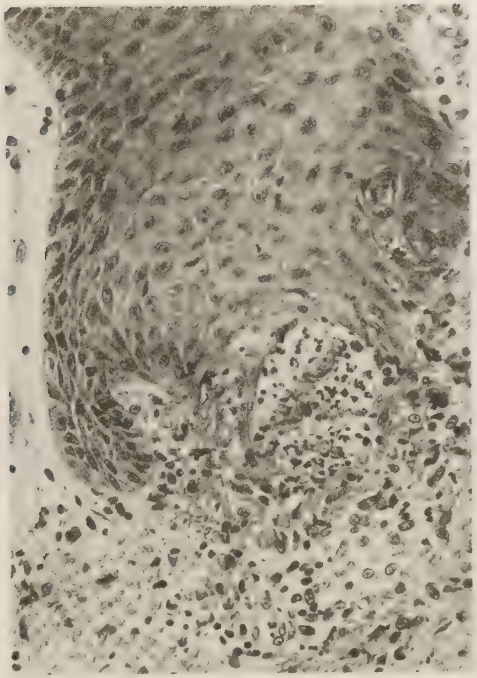


Abb. 4. Elastosis perforans serpiginosa. Patient 1. Stärker vergrößerter Ausschnitt aus Abb. 3. Entzündliches Infiltrat und eosinophile Massen in Einbuchtungen eines Retezapfens. H.E., 140 : 1

Die mit Elastika gefärbten Schnitte (Abb. 5, 6 u. 7) zeigen eine massive Vermehrung von Resorcin-Fuchsin-positiven Fasern in allen Schichten des Koriums. Dabei ist, wie Abb. 5 zeigt, ein Anwachsen nicht nur ihrer Anzahl, sondern auch ihrer Länge und Dicke festzustellen. Im Stratum reticulare verlaufen die geraden oder

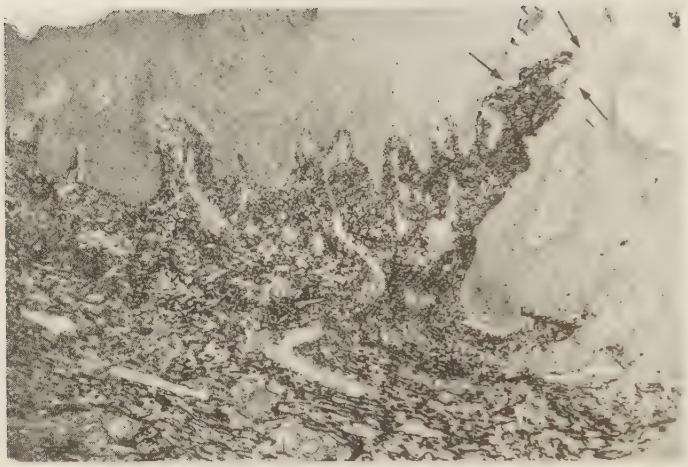


Abb. 5. Elastosis perforans serpiginosa. Patient 1. Massive Vermehrung von Resorcin-Fuchsin-positivem Material in allen Schichten des Koriums. In der linken Bildhälfte brechen diese Massen durch die Epidermis hindurch zur Hautoberfläche (Pfeile). Resorcin-Fuchsin, 35 : 1

leicht gekrümmten Fasern parallel zur Hautoberfläche. Im Stratum papillare sind die im Kaliber etwas kleineren Fasern kurz und bruchstückartig und verlaufen kreuz und quer. Die Papillen sind größtenteils gefüllt mit vergröberten, knorrigen Elastikamassen. In der linken Bildhälfte von Abb. 5 ist die Perforationszone zu sehen. Hier lassen sich Resorcin-Fuchsin-positive Massen bis weit in die Epidermis verfolgen.

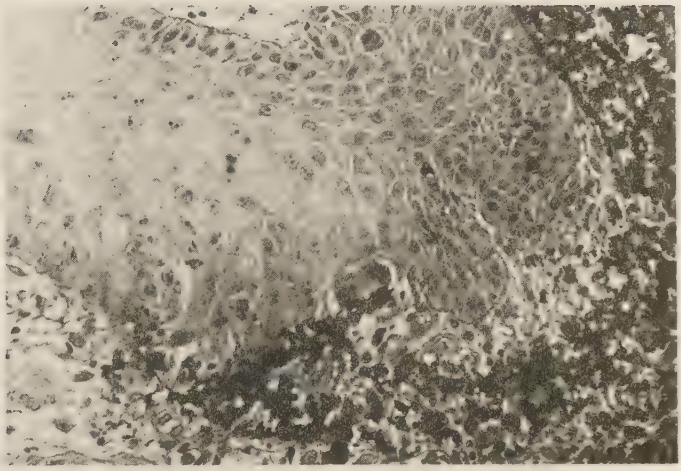


Abb. 6 . Elastosis perforans serpiginosa. Patient 1. Resorcin-Fuchsin-positives Material, das in einen Retezapfen eindringt und den festen Zellverband aufzulösen scheint. Resorcin-Fuchsin, 140 : 1

Abb. 6 (Ausschnitt aus Abb. 5) zeigt grobe, miteinander verklumpte Fasern, die offenbar in die Spitze eines Retezapfens eindringen. Die Epithelzellen sind in diesem Bereich hell gefärbt (Odem) und teilweise schon ohne Zellkerne. Die Basalmembran scheint unterbrochen, und die Basalzellen lösen sich aus dem festen Zellverband des Epithels.

Eine weitere Besonderheit wird in Abb. 7 deutlich. Die beschriebenen Fasern sind nicht glatt begrenzt, sondern sie weisen an der Oberfläche Ausziehungen auf. Diese

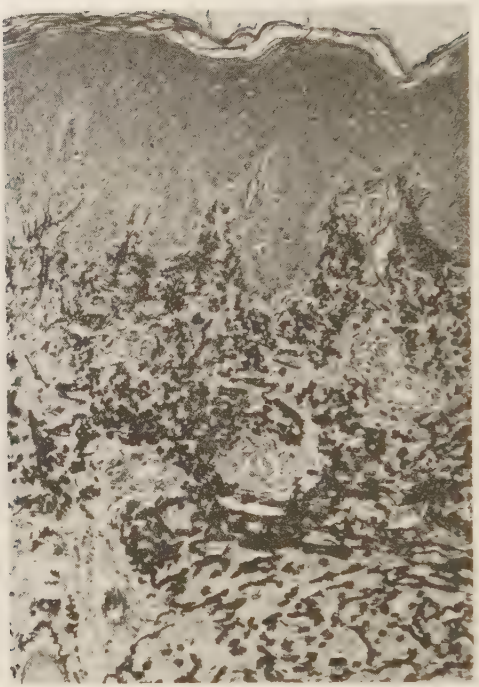


Abb. 7. Elastosis perforans serpiginosa. Pat. 1. Sägezahnartige Ausziehungen an der Oberfläche der mit Resorcin-Fuchsin tingierten Fasern. 85 : 1.

Ausziehungen verleihen den Fasern einen sägezahnartig gezackten Rand. Gelegentlich hat man den Eindruck, als würden von den Fasern Granula mit Resorcin-Fuchsin-positivem Material abgegeben. Diese Veränderungen sind sowohl im retikulären als auch im papillären Anteil des Koriums anzutreffen.

2.1.3 Elektronenmikroskopie

Material und Methoden:

Das vom Nacken entnommene Gewebe wurde mit Rasierklingen in kleine Stücke ($< 1\ mm^3$) zerteilt und sofort nach Entnahme 3 Stunden in 1%iger Osmiumtetroxidlösung (0.1 M Phosphatpuffer, pH 7.2) fixiert. Nach weiterer Zerkleinerung und grober Orientierung mit der Lupe wurden die Gewebestücke nach Dehydrierung in Epon eingebettet. Mit dem Glasmesser wurden Semidünnschnitte (0.5 - 1 um) angefertigt und mit Azur II und Methylenblau gefärbt. In diesen Schnitten wurden spezielle Regionen ausgewählt, von denen mit dem Diamantmesser auf dem Ultramikrotom Reichert OmU 2 Ultradünnschnitte (ca. 40 nm) hergestellt wurden. Diese Schnitte wurden mit Uranylazetat und Bleizitrat nachkontrastiert und mit dem Elektronenmikroskop Zeiss EM 9S untersucht und photographiert.

Ergebnisse:

Auffällig ist die schon in den Semidünnschnitten beobachtete massive Vermehrung des elastischen Gewebes vor allem in den mittleren und oberen Anteilen des Koriums. Es kommen dabei häufig ungewöhnlich breite und lange elastische Fasern vor, die zahlreiche Verzweigungen aufweisen.
Neben der Vermehrung der elastischen Fasern ist im vorliegenden Fall ihre veränderte Ultrastruktur das hervorstechendste Merkmal: Die Fasern bestehen aus einem mäßig elektronendichten zentralen Anteil, der elektronendichtere, skelettartige Fibrillen enthält.

Dieser Anteil entspricht ultrastrukturell etwa einer normalen elastischen Faser. Er wird umgeben von einer in der Struktur homogenen, wenig elektronendichten Zone, die unregelmäßige Ausziehungen aufweist, die sich gelegentlich von der übrigen Faser loszulösen scheinen (Abb. 8). Diese Ausziehungen gleichen den schon lichtmikroskopisch gefundenen, sägezahnartigen Strukturen an den mit Resorcin-Fuchsin angefärbten Fasern (siehe 2.1.2, Abb. 7). Die gesamte Faser wird begrenzt von einem dünnen, elektronendichten Saum aus feinfilamentärem Material.

Bedeutsam erscheinen die Veränderungen an der dermoepidermalen Grenze. Hier finden sich elastische Fasern, die zwischen den Keratinozyten in die Basalzellschicht eindringen (Abb. 9). Durch die eindringenden elastischen Fasern können die Keratinozyten stark eingebuchtet werden, wobei sogar starke Verformungen der Zellkerne zu beobachten sind. Die Fasern weisen dabei eine Riß-ähnliche Zeichnung auf, offenbar degenerative Erscheinungen.

Die Hautgefäße im oberen Anteil des Koriums weisen bemerkenswerte Besonderheiten auf, die in Abb. 10 und 11 zu sehen sind. Abb. 10 zeigt eine breite, elastische Faser am Rand einer Kapillare. Die oben schon näher beschriebenen Ausläufer der Faser durchdringen die Basalmembran und wölben sich in die Endothelzellschicht vor, so daß sie an manchen Stellen nur durch einen schmalen Endothelzellausläufer vom Gefäßlumen getrennt sind. In Abb. 11 ist eine elastische Faser zu beobachten, die sich zwischen zwei ins Gefäßlumen vorgeschobenen Endothelzellen befindet.

Auffällig ist weiterhin der Zellreichtum der Dermis. Die zahlreichen Fibroblasten zeigen alle Anzeichen erhöhter Aktivität: Zahlreiche Mitochondrien, reichlich rauhes endoplasmatisches Retikulum mit zum Teil stark dilatierten Zisternen, die feingranuläres Material enthalten, einen gut entwickelten Golgiapparat und viele Polyribosomen. In der Umgebung der Fibroblasten ist reichlich feinfilamentäres Material zu sehen, das als Zeichen der vermehrten Neubildung elastischer Fasern gedeutet werden kann (vgl. Abb. 18).
Dazu sind vermehrt Entzündungszellen anzutreffen, vorwiegend neutrophile Granulozyten.

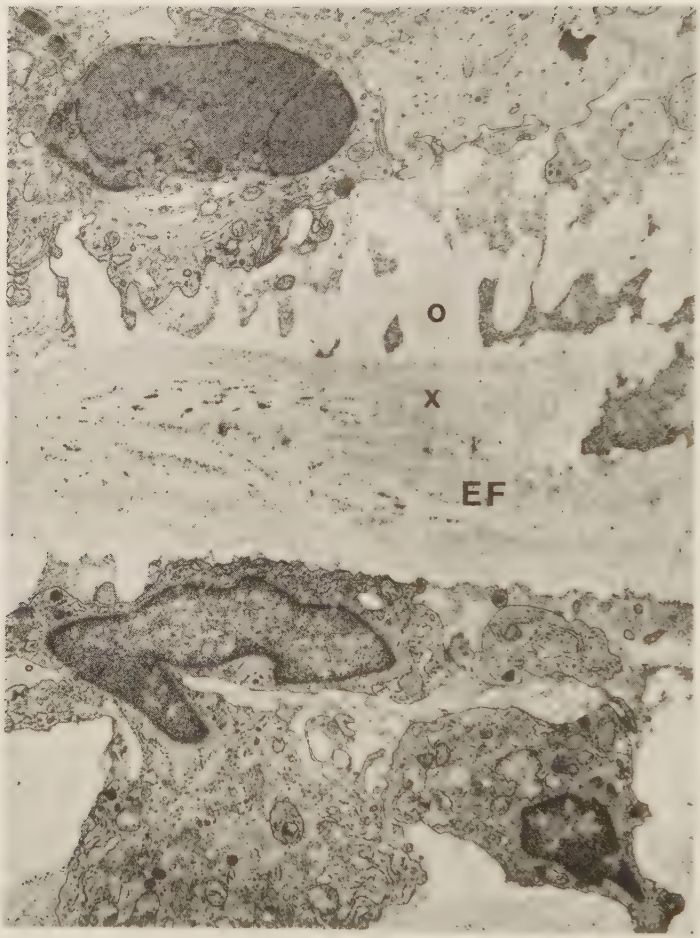


Abb. 8: E.p.s., Pat. 1

Elastische Faser (EF) im Korium mit mäßig elektronendichtem zentralen Anteil (x) und einer weniger dichten, unregelmäßige Ausziehungen aufweisenden peripheren Zone (o). Fixierung: Osmiumtetroxid. Kontrastierung: Uranylazetat und Bleizitrat. Vergrößerung: ca. 9000 : 1

Abb. 9: E.p.s., Pat. 1

Elastische Faser (EF) mit unregelmäßig gesprenkelter Struktur innerhalb der Epidermis. K: Keratinozyten mit Tonofilamenten und Desmosomen.
Fixierung und Kontrastierung wie Abb. 8. Vergrößerung: ca. 19000 : 1

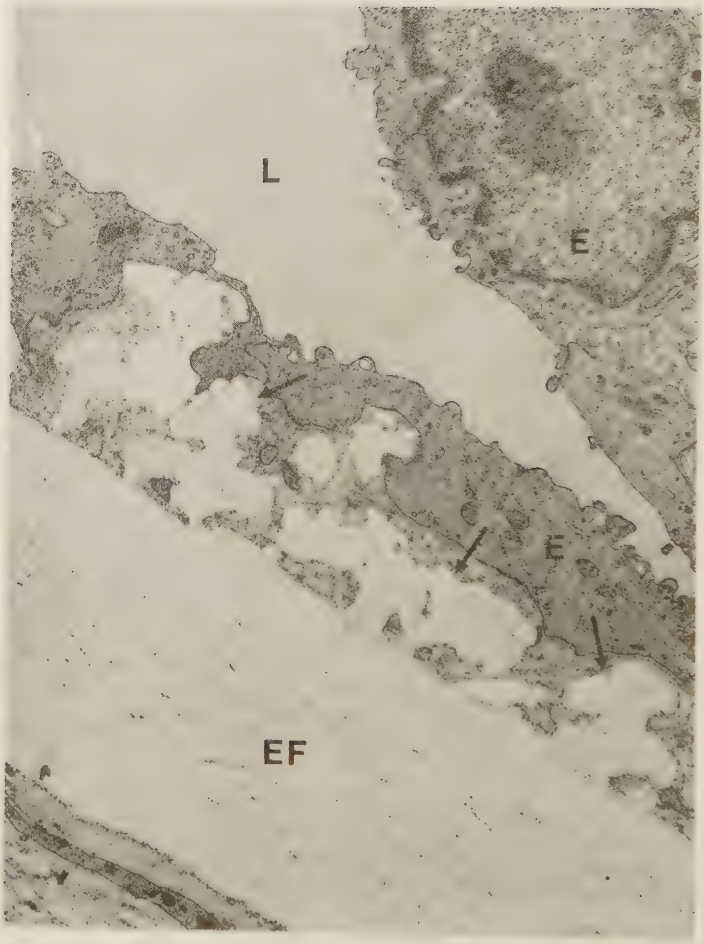


Abb. 10: E.p.s., Pat. 1

Breite, elastische Faser (EF) mit wenig elektronendichten Ausziehungen (Pfeile), die in eine Kapillare einzudringen scheinen. E: Endothelzellen. L: Lumen. Fixierung und Kontrastierung wie Abb. 8.
Vergrößerung: ca. 7000 : 1

Abb. 11: E.p.s., Pat. 1

Elastische Faser (EF) zwischen weit ins Gefäßlumen (L) vorgewölbten Endothelzellen (E).
Fixierung und Kontrastierung wie Abb. 8.
Vergrößerung: ca. 6000 : 1

2.2 Patient 2: F.H., 21 Jahre, männlich

2.2.1 Anamnese und klinisches Bild

Familienanamnese: Unauffällig

Vorgeschichte: Mit 18 Jahren traten die Hautveränderungen zum ersten Mal auf. Die Herde hatten sich langsam vergrößert und blieben nun seit längerer Zeit konstant groß. Der Patient wurde schon vor 2 Jahren wegen dieser Hautveränderungen in der Hautklinik München ambulant behandelt.

Hautbefund: Im lateralen Anteil beider Ellenbeugen sowie beidseits in den Kniekehlen finden sich polyzyklisch begrenzte, teilweise serpiginöse Herde, bestehend aus geröteten Papeln, die im Zentrum einen keratotischen Kegel besitzen (Abb. 12 u. 13).

Abb. 12. Elastosis perforans serpiginosa. Patient 2. In beiden Kniekehlen bogige oder serpiginöse Herde aus geröteten, keratotischen Papeln.

Abb. 13. Elastosis perforans serpiginosa.
Patient 2.
Vergrößerter Ausschnitt von Abb. 12. Serpiginös gruppierte Papeln mit einem keratotischen Kegel im Zentrum.

Sonstige Befunde: Mehrere Verrucae vulgares an der linken Hand. Routinemäßige Laborwerte unauffällig.

2.2.2 Histopathologie

Im H.E.-gefärbten Präparat (Abb. 14) imponiert in der Epidermis eine tiefviolett gefärbte, nekrotische Zone mit klumpigem, strukturlosen Material. Um dieses nekrotische Gewebe herum weist die Epidermis eine unregelmäßige Akanthose auf. Am Rande der Nekrobiose findet sich parakeratotisches Horn, an der Oberfläche der Epidermis ist jedoch die Verhornung überwiegend regelrecht. An der Grenze der Nekrosezone zum Korium ist das Gewebe durch Entzündungszellen infiltriert. Das Infiltrat besteht aus Neutrophilen, Lymphozyten und Histiozyten.

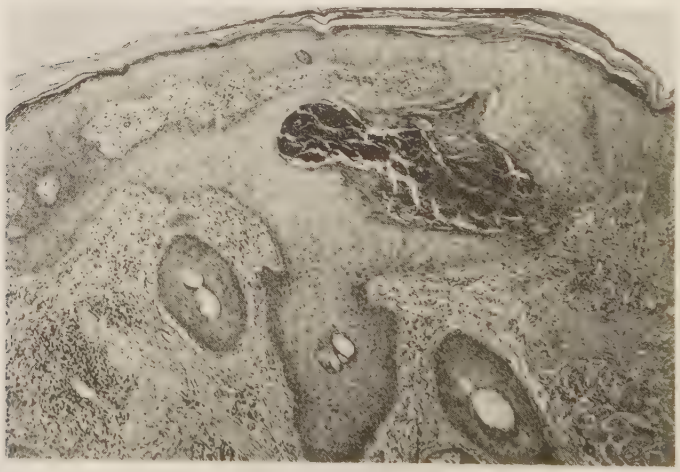


Abb. 14. Elastosis perforans serpiginosa. Patient 2. Perforationszone mit nekrotischem Material in der akanthotisch verbreiterten Epidermis. H.E., 35 : 1

Die Elastikafärbung (Abb. 15) zeigt wie beim ersten Fall eine massive Vermehrung von Resorcin-Fuchsin-positiven Fasern. Die Fasern sind vor allem im Stratum reticulare des Koriums verlängert und verdickt. Sie sind dort stark gewellt, verzweigen sich und anastomosieren miteinander. Am unteren Pol des Perforationskanals scheinen sie mit den nekrotischen Massen in Verbindung zu treten. Im Vergleich zum ersten Fall (Abb.7) sind sie stärker geschwungen und weisen keine Auszieh-ungen auf. Die Papillen sind gefüllt mit feineren, vertikal aufsteigenden, häufig geschlängelten Fasern, die gelegentlich in die Basalzellschicht einzudringen scheinen.

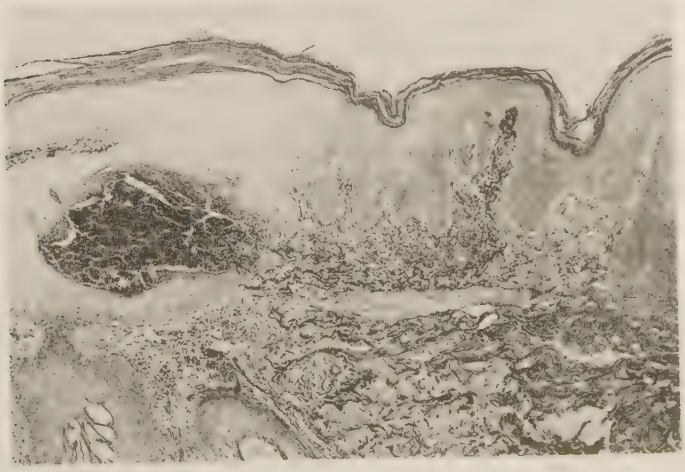


Abb. 15. Elastosis perforans serpiginosa. Patient 2. Vermehrung und Perforation von mit Elastika anfärbbaren Fasern. Resorcin-Fuchsin, 35 : 1.

2.2.3 Elektronenmikroskopie

Material und Methoden:

Mit der von der rechten Kniekehle entnommenen Biopsie wurde ebenso verfahren, wie es beim vorhergehenden Fall (siehe 2.1.3) beschrieben wurde. Die so hergestellten Schnitte wurden mit dem Elektronenmikroskop Philips EM 300 untersucht und photographiert.

Ergebnisse:

Die Ergebnisse der Untersuchung des vorliegenden Falles gleichen in vielerlei Hinsicht denen des vorher beschriebenen Falles (siehe 2.1.3). Die starke Vermehrung des elastischen Gewebes, die insgesamt sehr zellreiche Dermis mit zahlreichen Fibroblasten und Entzündungszellen, vorwiegend neutrophilen Granulozyten, und das Eindringen elastischer Fasern in die Epidermis sind ähnliche Befunde. Eine Penetration der elastischen Fasern in die Gefäße wurde in diesem Fall nicht beobachtet. Ebenso fehlt die im ersten Fall gesehene, weniger elektronendichte periphere Zone der elastischen Fasern. Auffällig sind unregelmäßige Ausziehungen der elastischen Fasern, die sich jedoch ultrastrukturell nicht von den übrigen Anteilen der Faser unterscheiden (Abb. 16). Nicht selten beobachtet man neutrophile Granulozyten, die sich an die Fasern anlegen und offenbar Fasermaterial phagozytieren.

In der Nekrosezone finden sich elastische Fasern mit wahrscheinlich degenerativen Veränderungen. Sie sind von sehr dichtem, nekrotischen Material sowie von Granula der Neutrophilen umgeben und weisen zahlreiche "Einrisse" auf (Abb. 17). Diese Veränderungen

konnten schon lichtmikroskopisch sowohl in den Semidünnschnitten als auch in den H.E.Präparaten als basophiler Randsaum der elastischen Fasern gesehen werden. Wie schon beim ersten Fall näher beschrieben (siehe 2.1.3) zeigen die zahlreichen Fibroblasten eine erhöhte Aktivität (Abb. 18). In ihrer Umgebung findet sich vielfach feinfilamentäres, elektronendichtes Material, das wenig elektronendichte, "wolkige" Aufhellungen zeigt.

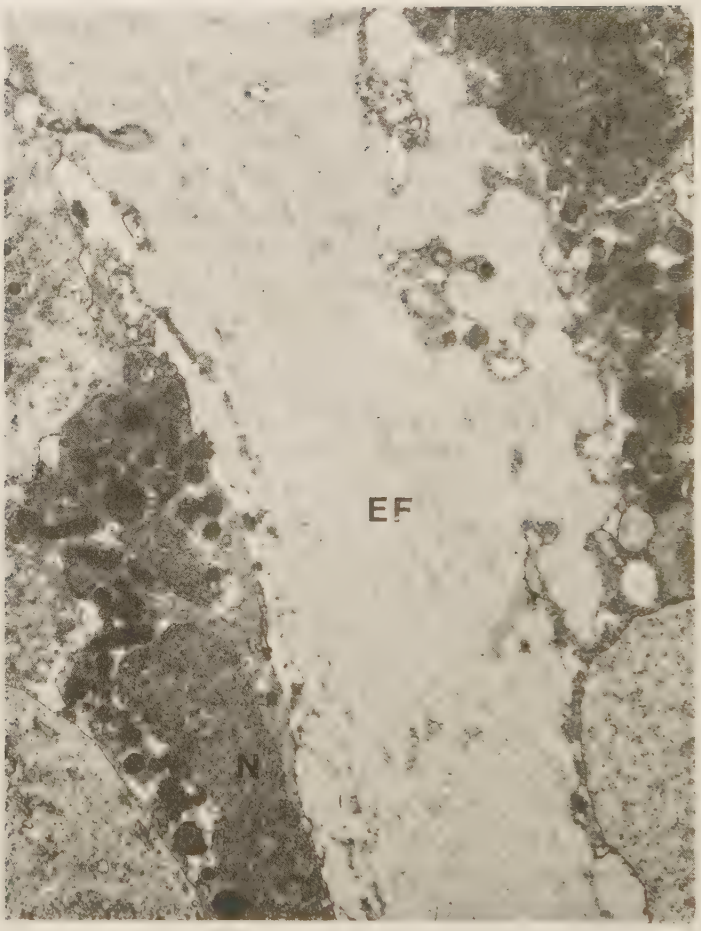


Abb. 16: E.p.s., Pat. 2

Elastische Faser (EF) mit peripheren Ausziehungen, die jedoch ultrastrukturell nicht von den übrigen Anteilen der Faser unterschieden sind. In der Umgebung neutrophile Granulozyten (N).
Fixierung: Osmiumtetroxid. Kontrastierung: Uranylazetat und Bleizitrat. Vergrößerung: ca. 20 000 : 1

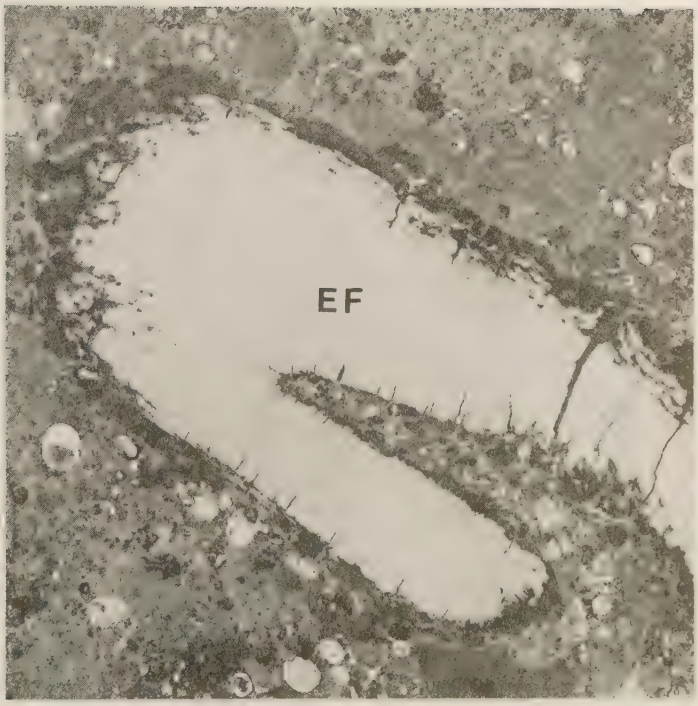


Abb. 17: E.p.s., Pat. 2

Verzweigte elastische Faser (EF) mit Riß-artiger Zeichnung in der Nekrosezone, umgeben von sehr elektronendichtem, granulären Material.
Fixierung und Kontrastierung wie Abb. 16.
Vergrößerung: ca. 9 500 : 1

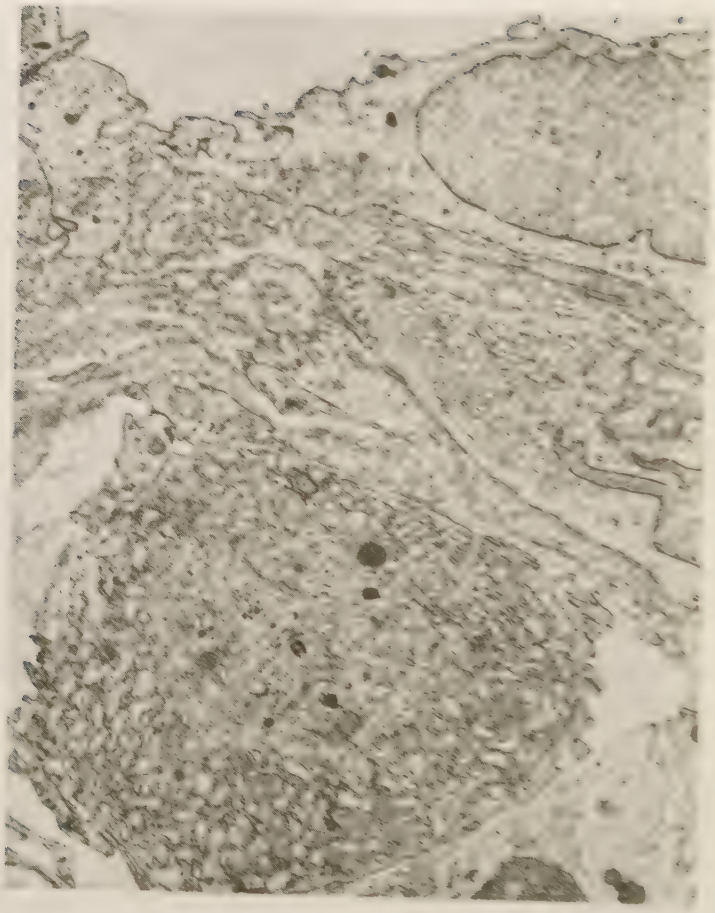


Abb. 18: E.p.s., Pat. 2

Aktive Fibroblasten mit zahlreichen Mitochondrien, reichlich rauhem endoplasmatischem Retikulum (ER), vielen Polyribosomen und ausgeprägtem Golgi-Komplex. In den dilatierten Zisternen des ER feingranuläres Material.

Fixierung und Kontrastierung wie Abb. 16.

Vergrößerung: ca. 10 000 : 1

3. Literaturübersicht

3.1 Allgemeines

Seit der Erstbeschreibung fanden wir in der uns zugänglichen Literatur 130 Fälle mit E.p.s. Die Zusammenstellung der Fallbeschreibungen (siehe Anhang) beinhaltet auch die von HITCH u. LUND (43), HABER (36), SMITH et. al. (82), GONCALVES et. al. (31) und MEHREGAN (60) explizit aufgeführten Fälle. Die beiden eigenen Fallberichte wurden hinzugefügt. Soweit die Daten mitgeteilt wurden, haben wir sie in einer deskriptiven Statistik zusammengefaßt.

3.2 Klinisches Bild

3.2.1 Morphologie und Lokalisation der Effloreszenzen

Bei den Hautveränderungen handelt es sich um rötliche, rotbraune oder auch hautfarbene, 1 bis 5 mm große, keratotische Papeln von verruköser, kleinsthöckeriger oder glatter Beschaffenheit, die das Hautniveau bis zu 1 mm überragen. Sie stehen selten einzeln, zum größten Teil imponieren sie durch ihre perlkettenartige Anordnung, wobei sie serpiginöse Figuren, offene oder geschlossene Kreise oder Hufeisenformen bilden. Durch das Zusammenstoßen der Einzeleffloreszenzen wird, obwohl der papulöse Charakter erhalten bleibt, stellenweise eine Leistenbildung vorgetäuscht. Der zentrale Anteil der kreisförmigen oder serpiginösen Herde erscheint gewöhnlich etwas atrophisch oder hypopigmentiert. Die zentralen Hornmassen der Papeln lassen sich mit einiger Mühe in Form einer Schuppe entfernen, wobei ein leicht blutender oder nässender Krater zurückbleibt. Das Haarwachstum sowohl im Zentrum der serpiginösen oder bogigen Herde als auch zwischen ihnen scheint nicht beeinträchtigt.

Beachtenswert erscheint die Lokalisation der Efflores-zenzen. Prädilektionsstellen sind der Nacken und die Ellbogenregion. MEHREGAN (60) berichtet in einer Übersicht über 101 Fälle mit E.p.s. von folgender Verteilung bezüglich der Lokalisation der Hautveränderungen: In 71 Fällen war der Nacken, in 20 Fällen waren die oberen Extremitäten, in 11 Fällen war das Gesicht, in 6 Fällen waren die unteren Extremitäten und in nur 3 Fällen war der Rumpf befallen. Eine aus eigener Durchsicht der Literatur gewonnene Zusammenstellung der Fallbeschreibungen bestätigt diese Zahlen weitgehend (Tab. 1).

Tabelle 1: Elastosis perforans serpiginosa. Lokalisation der Effloreszenzen nach Literaturdurchsicht (132 Fälle, in 4 Fällen keine Lokalisationsangabe) n insgesamt = 128; n männl. = 99; n weiblich = 29;

Lokalisation	Anzahl der Fälle (%)		
	insgesamt	männlich	weiblich
Nacken	93 (72.7)	81 (82)	12 (41.4)
Gesicht	21 (16.4)	15 (15.2)	6 (20.7)
Arme	43 (33.6)	26 (26.3)	17 (58.6)
Beine	23 (18)	15 (15.2)	8 (27.6)
Rumpf	11 (8.6)	6 (6.1)	5 (17.2)

(Die Summe der Prozentzahlen liegt über 100, da mehrere Lokalisationen bei einem Patienten vorkommen.)

Betrachtet man jedoch die beschriebenen Fälle getrennt nach den Geschlechtern (Tab. 1), so ergibt sich folgende, nicht unwichtig erscheinende Verschiebung bezüglich der Prädilektionsstellen. Ist beim männlichen Geschlecht

(n = 99) nach wie vor der Nacken bevorzugt betroffen (82%) und in geringerem Maße die oberen (26%) oder die unteren Extremitäten (15%), so sind beim weiblichen Geschlecht (n = 29) vor allem die Arme (59%) und erst in zweiter Linie der Nacken (41%), die Beine (28%) und das Gesicht (21%) betroffen.

In 86 Fällen (67%) war nur e i n e anatomische Region befallen, beim männlichen Geschlecht in 70 Fällen (70%), beim weiblichen in 16 Fällen (57%). Davon fanden sich die Hautveränderungen in 60 Fällen (47%) nur am Nacken, in 14 Fällen (11%) nur im Gesicht, in 8 Fällen (6%) nur an den Armen, in einem Fall (1%) nur an den Beinen und in 3 Fällen (2%) nur am Rumpf. Von einigen Autoren (71, 72) werden jedoch auch ausgesprochen disseminierte Formen von E.p.s. berichtet. MACAULEY (54) weist in seinem Fallbericht mit Bezug auf weitere Falldarstellungen auf die symmetrische Verteilung der Erkrankungsherde hin, während EIDE (22) über einen Fall mit ausschließlich rechtsseitigem Befall berichtet.

3.2.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Manifestationsalter der Erkrankung liegt vorwiegend in der zweiten Lebensdekade. 66 % der Patienten mit E.p.s. waren zwischen 11 und 20 Jahre alt. Fast 90 % der Patienten erkrankten vor dem 26. Lebensjahr. Die Verteilung des Manifestationsalters nach eigener Literaturdurchsicht ist in Tabelle 2 zusammengefaßt und in Abb. 19 histographisch dargestellt. Die Altersangaben wurden dabei in Klassen mit der Klassenstärke 5 eingeteilt.

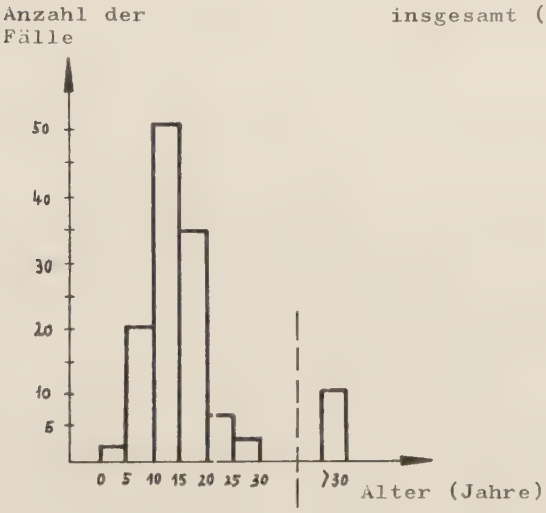
Die E.p.s. tritt beim männlichen Geschlecht weitaus häufiger als beim weiblichen auf. MEHREGAN (60) und GONCALVES et. al. (31) berichteten von einem Verhältnis von 4 : 1, HANSON u. MEYER (38) geben eine Bevor-

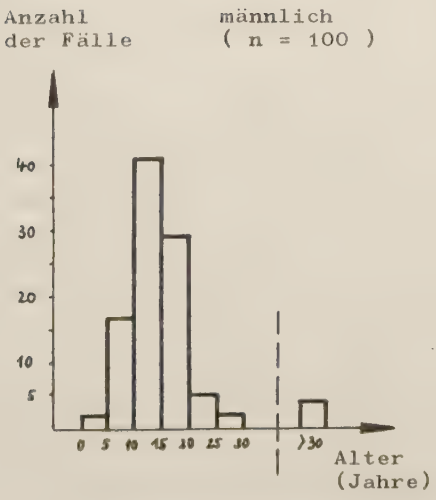
zugung des männlichen Geschlechtes im Verhältnis von 5 : 1 an. Die eigene Literaturauswertung ergab ein Verhältnis von 7 : 2 (102 : 30) zugunsten des männlichen Geschlechts.

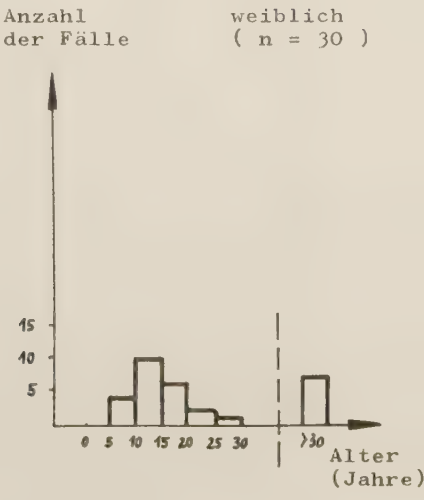
Tabelle 2: Elastosis perforans serpiginosa.
Verteilung des Manifestationsalters nach Literaturdurchsicht (132 Fälle, in 2 Fällen keine Altersangabe)
n insges. = 130; n männl. = 100;
n weibl. = 30

Alter in Jahren	Anzahl der Fälle (%)		
	insgesamt	männlich	weiblich
0 - 5	2 (1.5)	2 (2)	-
6 - 10	21 (16.2)	17 (17)	4 (13.3)
11 - 15	51 (39.2)	41 (41)	10 (33.3)
16 - 20	35 (26.9)	29 (29)	6 (20.0)
21 - 25	7 (5.4)	5 (5)	2 (6.7)
26 - 30	3 (2.3)	2 (2)	1 (3.3)
über 30	11 (8.5)	4 (4)	7 (23.3)
0 - 20	109 (83.8)	89 (89)	20 (66.7)
0 - 25	116 (89.2)	94 (94)	22 (73.3)
Mittelwert	16.4	14.9	21.6
Standardabweichung	8.7	5.86	13.54
Streubreite	52 (3-55)	35 (3-38)	47 (8-55)

Abb. 19: Elastosis perforans serpiginosa.
Histographische Darstellung der Altersverteilung nach Literaturdurchsicht.
(Altersangaben in Klassen mit der Klassenstärke 5)







3.2.3 Kombination mit weiteren Erkrankungen

Auffällig erscheint die Assoziation der E.p.s. mit oft kongenitalen Mißbildungen oder Erkrankungen wie Mongolismus (3, 31, 60, 72, 74, 85, 90, 92), geistige Retardierung (37), Pseudoxanthoma elasticum (PXE; 5, 13, 31, 68, 80, 81, 82), Ehlers-Danlos-Syndrom (18, 31, 48, 60, 96), Osteogenesis imperfecta (4, 31, 43, 46), Marfan-Syndrom (82, 83), Akrogerie Gottron (50), Rothmund-Thomson-Syndrom (89) oder Aneurysmen (14, 22). In jüngerer Zeit wurde auch über einige Kombinationen von E.p.s. mit Morbus Wilson berichtet (35, 47, 69). CHRISTIANSON (14) konnte bei 68 Patienten mit E.p.s. 30 Fälle (44 %) mit oben genannten Anomalien nachweisen. MEHREGAN (60) fand bei 101 Patienten 26 Fälle (26 %) mit gleichzeitigen Systemerkrankungen. WHYTE u. WINKELMANN (89) berichten von einer Verknüpfung von E.p.s. mit derartigen Erkrankungen in 20 % der Fälle. Die durch eigene Literaturdurchsicht gewonnenen Häufigkeiten solcher Kombinationen wurden in Tabelle 3 zusammengefaßt.

LUND u. GILBERT (52) berichten übrigens von einem "perforierenden Pseudoxanthoma elasticum" (perforating pseudoxanthoma elasticum) als eigenständigem Krankheitsbild, das sich histologisch von der E.p.s. unterscheiden lasse. Sie glauben, die meisten, wenn nicht alle, beschriebenen Fälle einer Kombination von E.p.s. mit PXE seien als perforierendes PXE und nicht als E.p.s. aufzufassen. Ein Hinweis dafür könnte auch das relativ hohe durchschnittliche Manifestationsalter der Patienten mit E.p.s. und PXE sein. Es liegt mit 35 Jahren (männliche Patienten: 28 Jahre, weibliche: 41 Jahre) weit über dem Gesamtdurchschnitt (16,4 Jahre).

Tabelle 3: Elastosis perforans serpiginosa.

Häufigkeitsverteilung der Kombinationen von E.p.s. mit Systemerkrankungen nach Literaturdurchsicht.

n insges. = 132; n männl. = 102;
n weibl. = 30

Art der Erkrankung	Anzahl der Fälle (%)		
	insgesamt	männlich	weiblich
Mongolismus	12 (9.1)	8 (7.8)	4 (13.3)
geistige Retardierung	1 (0.8)	1 (1.0)	0 (-)
Ehlers-Danlos-Syndrom	5 (3.8)	3 (2.9)	2 (6.7)
Osteogenesis imperfecta	5 (3.8)	4 (3.9)	1 (3.3)
Marfan-Syndrom	2 (1.5)	1 (1.0)	1 (3.3)
Pseudoxanthoma elasticum	8 (6.1)	4 (3.9)	4 (13.3)
Akrogerie Gottron	1 (0.8)	0 (-)	1 (3.3)
Aneurysmata	2 (1.5)	1 (1.0)	1 (3.3)
Zahndystrophien	1 (0.8)	1 (1.0)	0 -
Rothmund-Thomson-Syndrom	1 (0.8)	1 (1.0)	0 -
Morbus Wilson	6 (4.5)	6 (5.9)	0 -
Cystinurie u. Nephrolithiasis	1 (0.8)	1 (1.0)	0 -
juveniler Diabetes mellitus	1 (0.8)	1 (1.0)	0 -
Summe	46 (34.8)	32 (32)	14 (46.7)

Es stellt sich überhaupt die Frage, ob der hohe Prozentsatz von 20 - 40 % der Verbindung auffälliger Systemerkrankungen mit E.p.s. die Folge irgendeiner tatsächlichen Beziehung (noch unbekannter Art) zwischen diesen Krankheitsbildern oder der durch theoretische Erwägungen beeinflußten Datengewinnung ist. Es muß darauf hingewiesen werden, daß sich auch die in dieser Arbeit ausgewertete Stichprobe der Erkrankungsfälle an E.p.s. fast ausschließlich aus in der Literatur vorgestellten Fallberichten zusammensetzt. Möglicherweise besteht eine größere Wahrscheinlichkeit für die Veröffentlichung eines Falles mit E.p.s., wenn sie mit einer der Krankheiten, wie sie oben genannt wurden, gekoppelt ist.

Es besteht auch die Möglichkeit, daß der geringe subjektive Krankheitswert der E.p.s. dazu beigetragen hat, die Dunkelziffer bei sonst gesunden Menschen höher zu halten als bei Menschen mit zusätzlichen, auffälligen Systemerkrankungen und dadurch indirekt den Prozentsatz dieser Syntropien zu erhöhen. Für eine endgültige Beurteilung scheinen die Daten nicht ausreichend zu sein.

3.2.4 Verlauf und Therapieversuche

Der klinische Verlauf der E.p.s. ist nicht vorhersehbar. Neue Veränderungen entwickeln sich langsam, während ältere verschwinden. In manchen Fällen heilen sie vollständig ab und hinterlassen eine oberflächliche Narbe. In der Regel verschwinden sie nach 4 bis 5 Jahren. Spontanheilungen wurden ebenso berichtet wie längere Verläufe bis zu 20 Jahren. Normalerweise verläuft die E.p.s. asymptomatisch. Bis

auf gelegentlichen Juckreiz und durch Kleidung (Hemdkragen) bedingte Irritationen werden keine Beschwerden berichtet.

Zur Therapie ist zu sagen, daß wohl alle bisher beschriebenen Versuche gescheitert sind. Weder Röntgenbestrahlung, orale Chloroquingaben, Versuche mit Kortikosteroiden, Vitamin A und Vitamin D 2, noch operatives Vorgehen (Exzision, Elektrokoagulation) konnten überzeugen. Operative Methoden erscheinen deshalb nicht sinnvoll, weil häufig eine ausgesprochene Neigung zu Narbenkeloiden sowie zu Rezidiven im Bericht der Narben beobachtet wurde.

3.3 Histopathologie

Trotz des imposanten klinischen Erscheinungsbildes kann die endgültige Diagnose der E.p.s. erst nach der feingeweblichen Untersuchung gestellt werden. Kennzeichnende histologische Merkmale der E.p.s. sind die Anwesenheit von Perforationsbereichen in der Epidermis, die Veränderung der elastischen Fasern sowie eine mehr oder weniger ausgeprägte Entzündungsreaktion.

3.3.1 Perforationszonen

Schon im mit Hämatoxylin-Eosin (H.E.) gefärbten Präparat imponieren Perforationszonen in Form von sich durch die Epidermis nach oben in gerader Linie wellenförmig oder korkzieherartig erstreckenden Kanälen. Sie finden sich in transepidermaler (1, 27, 31, 32, 42, 64, 79), parafollikulärer (4, 16, 42, 60) oder auch transfollikulärer (24, 30, 34, 36, 53, 56, 92, 96) Position. In einigen Fällen (3, 36) betreffen sie auch die Schweißdrüsenausführungsgänge. Wenn sie quer getroffen sind, gleichen sie intraepidermalen oder intrafollikulären Abszessen. Der Inhalt der Perforationskanäle besteht in der äußersten Zone aus losen parakeratotischen Hornflocken und im Zentrum aus dichten, bläulich gefärbten (basophilen), amorph krümeligen, in den unteren Teilen grobfaserigen Massen, die sich aus degenerierten Epithelzellen, pyknotischen Kernen von Entzündungszellen und granulärem Zellschutt zusammensetzen. Dazwischen liegen eosinophile Fasern, deren Ähnlichkeit mit Pilzhyphen manchmal bemerkenswert ist (14, 32, 60). Die oberflächliche Öffnung ist,

falls sie vorhanden ist, mit verhorntem Material und basophil gefärbten, degenerierten Krusten bedeckt. Das untere Ende kann eine einzelne oder mehrere Öffnungen ins Korium aufweisen. Um den Perforationskanal herum ist das Epithel akanthotisch verbreitert. Häufig hat man den Eindruck, als würden zwei zangenformig zusammengebogene Retezapfen die nekrotischen Massen umschließen. Diese Retezapfen bestehen aus hellen, intrazellulär ödematosen Epithelzellen und reichen tief ins Korium hinein, so daß sie degenerierten Follikeln ähnlich sehen können (63, 79).

3.3.2 Veränderungen des elastischen Gewebes

Obwohl die Perforationszonen in der H.E.-Färbung am meisten ins Auge stechen, sind sie nicht das pathognomonische Merkmal der E.p.s.. Elastika-Färbungen (z.B. Resorcin-Fuchsin, saures Orcein u. dergl.) machen die pathologischen Veränderungen des elastischen Gewebes der betroffenen Hautpartien deutlich. Im gesamten Korium, in den oberen Anteilen jedoch stärker ausgeprägt, ist ein Anwachsen der Zahl, Länge und Dicke der elastischen Fasern festzustellen. Unter der Epidermis bilden sie ein dichtes, verwickeltes Filzwerk. Gewöhnlich wird dieses Filzwerk von einer Schicht, in der die elastischen Fasern horizontal und gut organisiert verlaufen und vertikal in die Papillen einstrahlen, von der Epidermis abgegrenzt. Die Perforationskanäle jedoch scheinen zu diesem dichten Maschenwerk elastischen Gewebes eine Beziehung zu haben: Ein Strom von elastischen Fasern tritt in den Kanal ein und verliert ebendort seine charakteristischen Färbeeigenschaften. In gut gefärbten Präparaten bleibt jedoch die Orceinophilie der Fasern am Rand erhalten (32, 42, 60).

Neben diesen eher diffusen Veränderungen ist das elastische Gewebe der Papillen in einer unregelmäßigen Weise betroffen. Manche Papillen sind ganz normal mit typisch vertikaler, baumartiger Zeichnung der elastischen Fasern, andere, etwas erweiterte, sind gefüllt mit verwickelten Massen von elastischen Fasern mit etwas geringerem Durchmesser als dem der perforierenden Fasern. Diese schon von MIESCHER (63) beschriebene, jedoch nicht immer anzutreffende (17), intrapapilläre Proliferation führte zu dem Namen "Elastoma intrapapillare".

3.3.3 Entzündungsreaktion

Zusätzlich zur Vermehrung der Elastika und ihrer Perforation durch die Epidermis ist eine Entzündungsreaktion zu beobachten. Sie ist an der Basis der Perforation am dichtesten. Dabei kommen überwiegend Lymphozyten und Histiozyten vor (32, 42, 43, 82), gelegentlich neutrophile und eosinophile Granulozyten (32, 34, 43). Regelmäßig sind, wenn auch nicht in großer Anzahl, mehrkernige Riesenzellen anzutreffen, in denen sich möglicherweise Fragmente von phagozytierten elastischen Fasern nachweisen lassen (60). Echte Fremdkörpergranulome werden selten gefunden (32, 60, 79).

Die übrigen Bestandteile der Haut sowie die Elastika der Gefäße, die Elastika der Subkutis und große Teile des subbasalen Elastikanetzes sind in der Regel unverändert (40, 42, 89).

3.4 Histochemisches und physikalisches Verhalten der Elastika-positiven Fasern.

Da die herkömmlichen Elastika-Färbungen keineswegs spezifisch für elastische Fasern sind (8, 42, 56, 92), und da sich auch Kollagenfasern, allerdings nach Vorbehandlung, mit Elastika-Farbstoffen anfärben (8), stellt sich die naheliegende Frage, welchen Ursprung das Elastika-positive Material ist.

Durch den Vergleich von alternierend mit verschiedenen Faserfärbungen behandelten Serienschnitten wurde versucht, diese Frage zu klären (15). Diese Untersuchung zeigt, daß sich die fraglichen Fasern nicht nur mit Elastika-Färbungen (Orcein, Verhoeff), sondern auch mit anderen Färbemethoden (van Gieson, Masson, Kongo-Rot) wie normale elastische Fasern und nicht wie Kollagenfasern anfärben. Die Fasern zeigen außerdem, anders als Kollagenfasern, im Fluoreszenzmikroskop (bei 365 mm) Autofluoreszenz und Fluoreszenz nach Kongo-Rot-Färbung.

DAMMERT u. PUTKONEN (17) benützten Färbetechniken, die von GILLMAN u.a. (29) als Kriterien zur Unterscheidung normaler elastischer Fasern von elastotisch degenerierten Fasern, wie sie bei der senil-aktinischen Elastose anzutrefen sind, angegeben wurden. Dabei färben sich die Fasern im Korium mit Mallory's PTAH bläulich-rot wie normale elastische Fasern, das faserige Material in der Nekrosezone jedoch blau-schwarz. Mit Toluidin-Blau gefärbt bleiben die Fasern im Korium farblos, die Fasern der Nekrosezone geben eine grünlich-blaue Reaktion wie elastotisch degenerierte Fasern.

Enzymdigestionsversuche mit Trypsin (17, 89) und Elastase (40, 58) liefern Ergebnisse, die die Hypothese zu stützen scheinen, es handle sich bei dem vermehr-

ten und perforierenden Elastika-positiven Material um Elastin: Mit Ausnahme der im Perforationskanal befindlichen, nicht oder nur randwärts mit Elastika tingierten Fasern (17) zeigen die fraglichen Fasern dieselbe Andauungsrate wie vergleichsweise normale elastische Fasern (40, 58, 89). Die Kollagenfasern bleiben dabei unverändert. Umgekehrt erweisen sich die elastotischen Fasern resistent gegenüber Kollagenase (89). Es muß hier allerdings darauf hingewiesen werden, daß Elastase alles tierische Eiweiß mit Ausnahme von Kollagen und Keratin andaut (8, 42, 89), also keineswegs spezifisch ist, und daß auch modifiziertes (hitzekontrolliertes) Kollagen Elastase-sensibel ist (8, 42).

Im Polarisationsmikroskop zeigen sowohl die vermehrten Fasern im Korium als auch die in der Nekrosezone auffindbaren keine Doppelbrechung (30, 42). Dies spricht für einen elastischen Ursprung der Fasern, da sich elastische Fasern nur in gedehntem Zustand doppelbrechend (anisotrop) verhalten, während Kollagenfasern, auch wenn sie degeneriert sind, zumindest stellenweise Anisotropie aufweisen müßten (30).

3.5 Elektronenmikroskopie

Bisher liegen vier Berichte über elektronenmikroskopische Untersuchungen der E.p.s. vor (15, 47, 62, 97). Die beschriebenen elektronenmikroskopischen Befunde lassen sich sowohl mit den lichtmikroskopischen Bildern als auch mit den eigenen elektronenmikroskopischen Ergebnissen gut in Einklang bringen.

Vom morphologischen Gesichtspunkt aus handelt es sich bei dem Elastika-positiven Material um elastische Fasern: Die geringe Elektronendichte nach Osmiumfixation (15, 97), die amorphe Ultrastruktur mit einer mäßig elektronendichten, feingranulären Matrixsubstanz, die mit elektronendichteren, skelettartigen Fibrillen durchsetzt und von einem elektronendichten, feinfilamentären Randsaum begrenzt ist (33, 47, 75, 97), sowie das Fehlen von Periodizität und Querstreifung (15, 97) sind die typischen morphologischen Merkmale der elastischen Fasern im elektronenmikroskopischen Bild.

Im Vordergrund steht die erhebliche Vermehrung der elastischen Fasern, wie man sie selbst im Rahmen einer massiven Bindegewebsneubildung nicht vorfindet (62). Dazu sind die Fasern häufig vergröbert und vergrößert (47, 62). Die Vermehrung des elastischen Gewebes findet außerdem ihren Ausdruck im gehäuften Vorkommen von feinfilamentärem Material, das wolkige Aufhellungen zeigt. Dieses Material kann nach Untersuchungen am embryonalen Gewebe (35, 75) als neugebildetes, unreifes Elastin aufgefaßt werden. Die vermehrte Neubildung betrifft, wenn auch nicht in dem Ausmaß, offenbar auch die Kollagenfasern. Kaliberschwankungen und das Vorkommen von Filamentbündeln in der Umgebung größerer Fasern werden als Zeichen dafür gewertet (62).

Im Zusammenhang mit der Neubildung und Vermehrung vor allem der elastischen Fasern sind die Veränderungen an den Fibroblasten zu sehen. Reiches, mit Ribosomen dicht besetztes ER, zahlreiche Polyribosomen, ein gut entwickelter Golgi-Apparat und viele Mitochondrien sind Anzeichen für einen erhöhten Stoffwechsel. Die Ultrastruktur der elastischen Fasern scheint nicht atypisch verändert (62). Bis auf eine erstaunliche Gliederung der Konturen (62) oder randwärtigen Ausziehungen (97, s. auch Abb. 16) weisen sie keine Besonderheiten auf. KIRSCH u.a. (47) berichten jedoch von einer unregelmäßig dicken, wenig elektronendichten, peripheren Zone der elastischen Fasern, wie wir sie ebenfalls im ersten Fall (siehe Abb. 8) gesehen haben. Diese Veränderung wurde bisher jedoch nur bei Fällen von E.p.s. in Kombination mit Morbus Wilson nachgewiesen. Sie scheint der lichtmikroskopisch gefundenen sägezahnartigen Randstruktur der elastischen Fasern zu entsprechen.

Ein Eindringen der elastischen Fasern in die Epidermis und in die Keratinozyten wurde in einer Untersuchung mit dem Rasterelektronenmikroskop beobachtet (47). Eine Penetration in die Gefäße (siehe Abb. 10 u. 11) ist in der Literatur bisher nicht beschrieben. In Zusammenhang mit der beginnenden Perforation der elastischen Fasern werden Veränderungen an der epidermalen Basalmembran gebracht (62, 97). MEVES u.a. (62) finden anstelle der feinen, gleichmäßigen Basalmembran dichtes, oft mehrschichtiges, filamentäres Material, das sie nicht dem Elastin zuordnen. HASHIMOTO (in ZELICKSON, 97) berichtet von einer Ablagerung der oben erwähnten Matrixsubstanz an retikulären Fibrillen unterhalb der Basalmembran und zwischen den Kollagenfasern.

Der lichtmikroskopischen Entzündungsreaktion entspricht die große Anzahl der Phagozyten und Mastzellen. Schwellung der Endothelzellen, Aufsplitterung der Basalmembran und Auflockerung des perivasalen Gewebes (Ödem!) sind weitere Zeichen des entzündlichen Vorgangs. Einige Zellen der Dermis zeigen alle Anzeichen von Degeneration und Nekrose. Nach fortschreitender Vakuolisierung der Zellen kommt es schließlich zu Karyorrhexis und Zytolyse (62).

4. Klinische und histologische Differentialdiagnose (DD)

4.1 DD gegenüber dem Morbus Kyrle

Die DD der E.p.s. gegenüber der Hyperkeratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans (Morbus Kyrle) ist von besonderem Interesse. Der Grund dafür liegt vor allem in der historischen Verknüpfung der beiden Dermatosen. Sowohl FISCHER (25), der von einigen Autoren als Erstbeschreiber genannt wird (siehe Einleitung), als auch STORCK (83) hatten je einen Fall von E.p.s. unter der Diagnose "Morbus Kyrle" vorgestellt. Auch MIESCHER (65) fand bei der Nachkontrolle eines von ihm früher als Morbus Kyrle diagnostizierten Falles in den noch vorhandenen histologischen Schnitten Veränderungen, die mit denjenigen der E.p.s. durchaus in Einklang zu bringen waren. Obwohl MIESCHER (63) - wie wir heute wissen - in der Vermehrung der Elastika ein pathognomonisches Zeichen erster Ordnung für die E.p.s. gefunden hatte, dachte er anfangs daran, daß diese Krankheit möglicherweise eine Variante des Morbus Kyrle sei (65). ZAMBAL (96) sprach sich wegen der "frappanten Ähnlichkeit" der klinischen Bilder für eine vollkommene Identität der E.p.s. und des Morbus Kyrle aus. Sieht man jedoch von der Stellungnahme ZAMBALs (96) ab, so scheint die Eigenständigkeit der beiden Krankheitsbilder heute unbestritten zu sein. "Die Hyperkeratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans (Morbus Kyrle) und die Elastosis perforans serpiginosa sind zwei verschiedene Krankheitsbilder, deren Trennung aufgrund klinischer und histologischer Zeichen möglich ist" (2). BANDMANN u. SCHMID (2) geben folgende differentialdiagnostische Kriterien an:

a) Das Geschlecht: DE GRACIANSKY et. al. (19) geben in einer kritischen Untersuchung von 12 sicheren Fällen mit Morbus Kyrle ein Verhältnis von 2 : 1 zugunsten des weiblichen Geschlechts an. Wenn auch dieses Verhältnis aufgrund der geringen Anzahl der Fälle für sich von geringer Bedeutung ist, so liefert es doch in Beziehung zur Geschlechtsverteilung bei der E.p.s. einen sehr nützlichen differentialdiagnostischen Hinweis. Wie bereits erwähnt (3.2.2), erkranken Männer etwa in einem Verhältnis von 7 : 2 häufiger als Frauen an der E.p.s.

b) Das Manifestationsalter: Das durchschnittliche Manifestationsalter der E.p.s. liegt, wie schon berichtet (3.2.2), bei etwa 15 Jahren. Ca. 90 % der beschriebenen Fälle erkrankten vor dem 26. Lebensjahr. Im Gegensatz dazu liegt der Beginn der Erkrankung an Morbus Kyrle meist in der vierten Lebensdekade (41, 82). Auch ein höheres Manifestationsalter bei Morbus Kyrle ist keine Seltenheit (2).

c) Die Topotropie: Beide Erkrankungen verfügen über eine typische Lokalisation der Effloreszenzen, die allerdings keineswegs obligat ist. KYRLE (zit. bei HAUSS, 41) schrieb, die Hyperkeratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans könne wahllos die Haut befallen. Sogar am behaarten Kopf, an Hand- und Fußrücken sowie an den Handinnenflächen wurden charakteristische Effloreszenzen beschrieben (41). DE GRACIANSKY et.al. (19) bezeichnen die unteren Extremitäten als Prädilektionsstellen. Die Prädilektionsstellen der E.p.s. sind der Nacken und die oberen Extremitäten (siehe 3.2.1).

d) Die Morphologie: Die Einzelelemente der beiden Dermatosen sind schwer unterscheidbar. Beide zeigen

eine Hyperkeratose. Im allgemeinen erreichen die Papeln der E.p.s. nicht die Größe derjenigen des Morbus Kyrle. Sie werden in der Regel nur stecknadelkopf- bis hirsekorngroß (63, 65). Wichtiger erscheint der Unterschied in der Anordnung der Einzeleffloreszenzen. Beim Morbus Kyrle können gelegentlich polyzyklisch angeordnete Papeln vorkommen, bei der E.p.s. ist die Anordnung der Papeln in der Regel polyzyklisch, serpiginös, zirzinär oder hufeisenförmig. Ein ungemein charakteristisches Merkmal (41) ist die Herauslösbarkeit des Hornpflocks, die beim Morbus Kyrle leicht, bei der E.p.s. nur mit Mühe zu bewerkstelligen ist.

e) Die Assoziation mit anderen Erkrankungen: In Kap. 3.2.3 wurde die Kombination der E.p.s. mit weiteren Erkrankungen aufgezeigt. Die in der Literatur angegebenen Zahlen schwanken zwischen 20 und 44 % (14, 31, 36, 60, 73, 82, 89). Für den Morbus Kyrle wurden keine solchen Assoziationen beschrieben. "Das gleiche oder gleichzeitig familiäre Vorkommen eines der erwähnten Leiden (siehe 3.2.3) mit der zu diagnostizierenden Dermatose liefert ein wesentliches Indiz für das Vorliegen einer E.p.s." (2).

f) Die Histopathologie: Neben den oben aufgeführten, mehr oder weniger sicheren differentialdiagnostischen Kriterien liefert das histologische Bild die sichersten Unterscheidungsmerkmale. Während beim Morbus Kyrle eine kegelförmige, wie Untertassen aufeinander geschichtete (19) Hyperkeratose ins Korium penetriert, und dort sogar eine Rarefizierung der elastischen Fasern festzustellen ist (2), perforieren bei der E.p.s. massenhaft im Korium vorkommende, mit Elastikafär-

bungen darstellbare Fasern die Epidermis in geraden, s-förmigen oder korkzieherartig gewundenen Kanälen.

4.2 DD gegenüber anderen Keratosen und papulösen Dermatosen

An erster Stelle ist hier die Porokeratosis Mibelli zu nennen, nicht zuletzt deswegen, weil in der Literatur mehrere Fälle von E.p.s. zuerst als Porokeratosis Mibelli angesehen wurden (41, 51, 67). Es handelt sich um eine regelmäßig oder unregelmäßig dominant erbliche Störung, von der Männer doppelt so häufig befallen werden wie Frauen (49), die vornehmlich an lichtexponierten Hautbereichen wie Gesicht, Handrücken und Unterschenkel auftritt und eine charakteristische ringähnliche Ausbreitungstendenz aufweist. Primäreffloreszenzen sind Papeln, die zentral etwas ausgestanzt erscheinen. Entscheidend ist hier wieder das histologische Bild. Die histologischen Veränderungen spielen sich hauptsächlich in der Epidermis ab (Para- und Hyperkeratose in Form der sog. kornoiden Lamelle, Granulose, Akanthose), im Korium finden sich lediglich geringe perivaskuläre Infiltrate.

Als weitere erbliche Keratosen sind die Keratosis follicularis (Lichen pilaris) und die Dyskeratosis follicularis (Morbus Darier) aufzuführen. Beide zeigen keine Geschlechtsbevorzugung und einen gewissen peripubertären Gipfel bezüglich der Altersverteilung. Prädilektionsstellen sind für die Keratosis follicularis die Streckseiten der Oberarme und Oberschenkel sowie die

Schulterregion und das Gesäß, für die Dyskeratosis follicularis der behaarte Kopf, die Nasolabialfalten, die vordere und hintere Schweißrinne sowie die Anogenitalregion ("seborrhoische Lokalisation", 49). Beim Morbus Darier finden sich fast immer charakteristische Unterbrechungen der Papillarlinien an Handtellern und Fußsohlen (45).

Vom klinischen Erscheinungsbild her sind weiterhin folgende Krankheitsbilder von der E.p.s. abzugrenzen:

Die Pityriasis rubra pilaris: Primäreffloreszenzen sind follikuläre, epidermale Papeln, die vorzugsweise im Gesicht, an den Ellbogen und Knien auftreten. Meist liegen gleichzeitig dicht aggregierte, akuminierte Papeln an den Fingerkanten und eine diffuse palmoplantare Hyperkeratose vor.

Der Lichen ruber (planus, anularis, follicularis): Neben den Prädilektionsstellen (Beugeseiten der Handgelenke und Unterarme, Flanken, Kreuzbeinregion und Unterschenkelstreckseiten) sind der wächserne Glanz und das blaurote Kolorit der Papeln, die Wickham'sche Zeichnung sowie der meist vorhandene Juckreiz und die begleitenden Schleimhautveränderungen als differentialdiagnostische Kriterien anzuführen.

Das Granuloma anulare: Gemeinsam mit der E.p.s. ist die ringförmig gruppierte Knotenbildung. Die weißgelbliche Farbe der Knötchen, die fehlende Keratose sowie die Erstlokalisation an Fingern und Handgelenken (80 %) bieten gute Abgrenzungsmöglichkeiten.

Die Sarkoidose (Morbus Boeck): Hier können allenfalls anuläre Formen Anlaß zu Verwechslungen bieten. Eine Beteiligung der Epidermis, insbesondere die Keratose, fehlt beim Morbus Boeck.

Für alle oben genannten Krankheitsbilder gilt jedoch:

Falls die klinischen Zeichen zur DD nicht ausreichen, liefert das histologische Bild die letzte Gewißheit.

4.3 DD gegenüber der Tinea corporis

In Betracht zu ziehen ist die Tinea circinata. Auf die Ähnlichkeit der bei H.E.-Färbung in den Perforationskanälen vorkommenden eosinophilen Fasern mit Pilzhyphen wurde bereits hingewiesen (3.3.1). Die Entzündungsreaktion und die Akanthose können zusätzliche, verwirrende Merkmale sein. Die PAS-Reaktion jedoch färbt Pilzhyphen, die in der Elastika-Färbung negativ sind, rot, während umgekehrt die PAS-Reaktion bei der E.p.s. negativ, die Elastika-Färbung jedoch positiv ist. Die Diagnose einer Tinea wird im übrigen durch die mykologische Untersuchung gesichert.

4.4 DD gegenüber weiteren perforierenden Dermatosen

Von der Auftretenshäufigkeit her nimmt die perforierende Folliculitis - perforating folliculitis (61) - die wichtigste Position ein. Es handelt sich dabei um gerötete, follikuläre Papeln mit einem zentralen Hornpfropf, die vorwiegend an den behaarten Teilen der Ober- und Unterarme sowie der Unterschenkel zu finden sind. Frauen sind im Verhältnis 2 : 1 (61) häufiger betroffen als Männer. Gemeinsamkeiten mit der E.p.s. sind neben der Morphologie der Einzeleffloreszenz der nicht vorhersehbare, asymptomatische Verlauf (Monate bis Jahre) und die Therapieresistenz. Im histologischen Bild finden sich ebenfalls eine Verbreiterung des Epithels und Perforationszonen.

Die Perforationskanäle beinhalten nekrotisches Bindegewebe, das aus elastischen Fasern und degenerierten Entzündungszellen besteht, und keratotisches Material. Unterscheidungsmöglichkeiten bieten das Fehlen der serpiginösen Anordnung der Papeln, die fehlende Elastikahypertrophie im Korium und die zwangsläufige Bindung des Krankheitsprozesses an die Haarfollikel.

Weiterhin ist die reaktive perforierende Kollagenosis - reactive perforating collagenosis (59) - zu nennen. Dabei läßt die Anordnung der Papeln an das Köbner-Phänomen denken, zumal in der Anamnese stets ein vorangegangenes Trauma zu eruieren ist. Die Hautveränderungen konnten auch schon experimentell erzeugt werden (6). Dieses Krankheitsbild ist offenbar nicht identisch mit dem von WORINGER u. LAUGIER (94) beschriebenen Collagenoma perforans verruciforme (6, 20, 59), das ebenfalls klinisch und histologisch der E.p.s. ähnlich ist. Während die Läsionen des ersteren Krankheitsbildes durch oberflächliche Traumen hervorgerufen werden, auf einen kurzen Zeitabschnitt (6 - 8 Wochen) beschränkt sind, jedoch immer wieder provoziert werden können, entstehen die des letzteren nach einer Verletzung, die die gesamte Dicke der Haut umfaßt, und ihre Eruption ereignet sich nur in einer Periode (59). Da bei beiden Dermatosen Kollagenfasern durch die Epidermis perforieren, ist die histologische Abgrenzung von der E.p.s. durch Elastika- bzw. Kollagenfärbungen möglich.

Wie bereits erwähnt (3.2.3) berichteten LUND et.al. (52) von einem perforierenden Pseudoxanthoma elasticum - perforating PXE - als eigenständigem Krankheitsbild. Falls man sich der Meinung dieser Autoren anschließen will und das perforierende PXE nicht

als eine Variante der E.p.s., allerdings verknüpft mit einem PXE, betrachtet, sind folgende Unterschiede anzuführen (52): Die elastischen Fasern sind beim perforierenden PXE kurz, granulär und bruchstückartig, bei der E.p.s. gerade, vergröbert und verflochten. Sie färben sich in der H.E.-Färbung beim perforierenden PXE basophil an, bei der E.p.s. eosinophil. Schließlich finden sich beim perforierenden PXE Kalkeinlagerungen und ein systemischer Befall, bei der E.p.s. ist dies nicht der Fall.

5. Theorien zur Ätiologie und Pathogenese

5.1 Theorien zur Ätiologie

Es sei vorweggenommen, daß über die Ätiologie der E.p.s. wenig Verbindliches bekannt ist. Seit der Erstbeschreibung wurde jedoch eine Reihe von Spekulationen darüber angestellt.

MIESCHER (63) wurde zuerst an ein infektiöses Prinzip erinnert. Das bogige Weiterschreiten der Effloreszenzen mit zentraler Abheilung, die begleitende Hyperkeratose, der Sitz an exponierten Körperstellen (Hals-, Ellbogen-, Knieregion) ließen daran denken (30, 34, 51, 63). GRÜNEBERG (34) erwog die Verursachung durch ein epidermotropes Virus. Inokulationsversuche (30, 34) konnten diese Hypothese jedoch nicht bestätigen.

Von den Autoren, die die E.p.s. in erster Linie als epidermalen bzw. an die Hautadnexen gebundenen Prozeß ansahen, wurden das Eindringen von Lanugohaaren in die Haarfollikel (30, 56, 96), ein pathologisches Talgdrüsensekret (92) oder die Perforation von Schweißdrüsenausführungsgängen (57) als ätiologische Faktoren diskutiert. Eine Bewertung dieser Vermutungen erübrigt sich, da feststeht, daß die E.p.s. nicht zwangsläufig an diese Hautanhangsgebilde gebunden ist.

Das symmetrische Auftreten der Herde in einigen Fällen (4, 37, 46, 65, 78) veranlaßte MACAULEY zu der Annahme, es handle sich bei der E.p.s. um ein dysembryoplastisches Phänomen oder um eine vor dem 18. Tag der Embryonalentwicklung erworbene Störung. MIESCHER (63) und auch BUREAU u.a. (9) dachten wegen des frühen Manifestationsalters der E.p.s. an eine nävoide Fehlbildung.

Obwohl in den meisten Fällen von E.p.s. keine Konsanguinität in der Familie festzustellen ist, liegt die Vermutung einer genetischen Verankerung der E.p.s. nahe. GAETHE (27) berichtet von einem Patienten, dessen Vater ähnliche Läsionen im Alter von 10 Jahren gehabt haben will. OBERMAYER u.a. (67) erwähnt in seinem Krankenbericht eine positive Familienanamnese: sowohl die Großmutter als auch die Schwester der Patientin zeigten angeblich im Alter von 20 bis 30 Jahren die gleichen Hauterscheinungen. WOERDEMANN u.a. (93) führte bei einer Familie, in der 2 Brüder und eine Schwester an E.p.s. erkrankt waren, Chromosomenuntersuchungen durch. Es ergaben sich dabei aber keine offensichtlichen Veränderungen. Schließlich ist WALTERS' (86) Fallbericht aufzuführen, bei dem eineiige Zwillinge dieselbe Verteilung der Herde aufwiesen.

Neben diesen Mitteilungen spricht vor allem die häufige Kombination der E.p.s. mit seltenen, teils kongenitalen Erkrankungen - häufig sogenannten Bindegewebserkrankungen (siehe 3.2.3) - zumindest für eine gewisse genetische Determination (14, 36, 82, 89, 96). Nach Ansicht dieser Autoren liegen (genetisch bedingte) dispositionelle Veränderungen an den elastischen Fasern vor. Durch eine unbekannte Alteration - physikalisches Trauma (14, 82), unspezifisches Trauma (36, 89), Sonnenbestrahlung (14) - werden die Fasern so verändert, daß sie eine Entzündungsreaktion auslösen können. Diese Hypothesen berücksichtigen jedoch nicht, daß die ungeklärte Vermehrung elastischen Gewebes im Vordergrund steht und daß in den elektronenmikroskopischen Untersuchungen keine offensichtlichen Atypien der elastischen Fasern (abgesehen von den Fällen mit Morbus Wilson) festgestellt werden konnten. Bei der Betrachtung der Prädilektionsstellen der E.p.s. - Zonen des Verschleißes und der Ab-

nützung - und der unterschiedlichen Prädilektionsstellen beim männlichen und weiblichen Geschlecht (siehe 3.2.1) - Frauen sind durch ihre Haartracht vor Sonnenbestrahlung am Nacken besser geschützt - bieten sich derartige Hypothesen jedoch geradezu an. Möglicherweise ist in diesem Zusammenhang auch die ausgesprochene Neigung zur Keloidbildung bei Fällen mit E.p.s. zu sehen.

Der Geschlechtsunterschied in der Befallshäufigkeit (siehe 3.2.2) sowie das mittlere Manifestationsalter der E.p.s., das in etwa in die Pubertät fällt, lassen DAMMERT u. PUTKONEN (17) hormonelle Faktoren in Erwägung ziehen.

Da die bekanntgewordenen Fälle von E.p.s. mit Morbus Wilson mit Penicillamin-Medikation einhergingen (35, 47, 69, siehe 2.1.1) und kein Fall von E.p.s. mit unbehandeltem Morbus Wilson berichtet wurde, vermuten KIRSCH u.a. (47), daß Penicillamin in der Ätiologie der E.p.s. eine Rolle spielen könnte, zumal nach längerer Penicillamin-Behandlung auch andere Hauterscheinungen (Hämorrhagien, allergische Reaktionen, Hautgrieß, Lupus erythematodes-ähnliches Syndrom) auftreten können. Die licht- und elektronenmikroskopisch gefundenen morphologischen Besonderheiten der Fälle von E.p.s. mit Morbus Wilson (47, siehe 2.1.3) bestärken die Ansicht, daß hier besondere ätiologische Gesichtspunkte vorliegen. Offen bleibt jedoch die Frage, ob eine direkte oder indirekte Beziehung zwischen der Penicillamin-Behandlung und der Ätiologie der E.p.s. besteht. An Versuchstieren experimentell erzeugter Kupfermangel führt zu ganz anderen Veränderungen an den elastischen Fasern als wir sie bei der E.p.s. vorfinden (47). Möglicherweise ist auch ein anderes Spurenmetall, das durch Penicillamin gebunden werden

kann, für die Ätiologie der E.p.s. von Bedeutung (47).
Wenn auch die Diskussion über die Ätiologie der E.p.s. noch nicht über das Niveau von Spekulationen hinaus gediehen ist, scheint doch festzustehen, daß mehrere ätiologische Determinanten eine Rolle spielen.

5.2 Theorien zur Pathogenese

In der Vergangenheit wurden vor allem zwei Fragen erörtert. Die erste ist die nach der Herkunft der Elastika-positiven Fasern (15, 17, 30, 34, 40, 56, 58, 89, 92). Sie scheint beantwortet. Das histochemische Verhalten (15, 17, 40, 58, 89), die physikalischen Merkmale (30, 42) und die Morphologie in der elektronenmikroskopischen Untersuchung (15, 47, 62, 97) bestärken die Ansicht, daß es sich bei dem fraglichen Material um echte elastische Fasern handelt (siehe 3.4).

Die zweite Frage ist die nach der Bindung des Krankheitsprozesses an die Haarfollikel. Sie ist eng mit der Frage verbunden, ob die epidermalen Veränderungen mit Akanthose, Hyper- und Parakeratose oder die dermalen Veränderungen - die Vermehrung der elastischen Fasern und die Entzündungsreaktion - als primäre Vorgänge zu bewerten sind, d.h. ob die Perforation von der Epidermis ins Korium oder umgekehrt erfolgt.
Die zwangsläufige Bindung der Hautveränderungen an die Haarfollikel konnte jedoch nicht verifiziert werden (1, 27, 31, 32, 42, 43, 64, 79, 89). Nach MIESCHER (63) spricht nicht nur die Konfiguration des Perforationskanals, der manchmal schmal und gewunden ist und sich an der Basis sogar mehrfach ga-

beln kann, sondern auch die Zusammensetzung des Detritus, in dem Hornmaterial nur in den oberen Bereichen auftritt und in dem aus dem Korium stammende Zellelemente zu finden sind, gegen den Krankheitsbeginn in der Epidermis. Bei der Annahme eines primär epidermalen Prozesses ist auch die Vermehrung der elastischen Fasern schwer zu erklären.

MIESCHERS (63, 64) Vermutung, die Elastikahypertrophie stelle den primären pathogenetischen Vorgang dar und die Hyperkeratose sei nur eine, wenn auch klinisch imposante, reaktive Begleiterscheinung, setzte sich in jüngerer Zeit immer mehr durch (14, 15, 17, 32, 40, 42, 43, 60, 62, 79, 82, 97). MEHREGAN (60) sieht in der Pathogenese der E.p.s. ein Beispiel des biologischen Phänomens der "transepidermalen Elimination". Dieses wird von ihm auch mit anderen "perforierenden Dermatosen" (Calcinosis cutis, Osteome perforant verruciforme posttraumatique, Collagenoma perforans verruciforme, reactive perforating Collagenosis, Granuloma anulare) in Zusammenhang gebracht. Es besteht darin, daß im Korium befindliche Fremdkörper - sei es, daß sie eingebracht wurden oder dort entstanden sind - durch eine Reaktion, an der sowohl das koriale Bindegewebe als auch die Epidermis beteiligt sind, ohne größeren Schaden durch die Epidermis eliminiert werden. Die Frage ist nun naheliegend, ob das vermehrte elastische Gewebe aufgrund einer veränderten biochemischen Zusammensetzung, wie GREENBLATT (32) es annimmt, oder aufgrund einer mechanischen Irritation als Fremdkörper gewertet wird. Morphologische Anzeichen für Atypien der elastischen Fasern fanden sich in elektronenmikroskopischen Untersuchungen nur für die Fälle von E.p.s. mit Morbus Wilson (47, siehe 2.1.3). Andererseits können die massive Vermehrung

der elastischen Fasern (47, 62, siehe 3.5), ihr Eindringen in die Epidermis (47, siehe 2.1.3 und 2.2.3) und die in einem Fall beobachtete Penetration in ein Hautgefäß (siehe 2.1.3) als Hinweis für eine mechanische Irritation gesehen werden.

HASHIMOTO (in ZELICKSON, 97) sieht die Pathogenese der E.p.s. in einer Ablagerungsstörung der Matrixsubstanz begründet. Seine elektronenmikroskopischen Beobachtungen (siehe 3.5) lassen ihn vermuten, daß diese Komponente der elastischen Fasern nicht nur an den Protofilamenten, sondern auch an den retikulären Fasern und zwischen den Kollagenfasern abgelagert werde, und dadurch die Zerstörung dieser Elemente, die Perforation der Epidermis und die Entzündungsreaktion hervorrufe. Diese Beobachtungen wurden bisher noch nicht bestätigt.

Letztlich bleibt das Problem der Pathogenese der E.p.s. in diesem Punkt ungeklärt. Die Frage, ob quantitative oder auch qualitative Veränderungen der elastischen Fasern die transepidermale Elimination nach sich ziehen, kann allein nach Betrachtung der Ultramorphologie nicht beantwortet werden.

6. Zusammenfassung

Es werden zwei klinisch und histologisch typische Fälle der seltenen Elastosis perforans serpiginosa (E.p.s.) vorgestellt, davon einer in Kombination mit Penicillamin-behandeltem Morbus Wilson.

Die eigenen elektronenmikroskopischen Untersuchungen lassen sich in beiden Fällen mit den histologischen Veränderungen gut in Einklang bringen und ergänzen die bisher spärlichen elektronenmikroskopischen Befunde der Literatur.

Insbesondere fallen die massive Vermehrung und gesteigerte Neubildung der elastischen Fasern sowie die erhöhte Aktivität des gesamten dermalen Bindegewebes auf. Es konnte gezeigt werden, daß die elastischen Fasern in die Epidermis eindringen. Die bisher einmal beschriebene Beobachtung, daß Fälle von E.p.s. in Kombination mit Morbus Wilson eine veränderte Ultramorphologie der elastischen Fasern aufweisen, wurde in unserem Fall bestätigt. Ein neuer Befund ist die Einstülpung von Elastika in das Endothel einer Hautkapillare.

Die statistische Auswertung von 130 in der Literatur beschriebenen Fällen von E.p.s. ergab einige Gesichtspunkte, die bei Überlegungen zur Ätiologie beachtet werden müssen. Es sind dies die typische Lokalisation der Effloreszenzen, Unterschiede in den Prädilektionsstellen beim weiblichen und männlichen Geschlecht, das mittlere Manifestationsalter sowie die Altersverteilung. 90% der Fälle erkranken vor dem 25. Lebensjahr. In 34% besteht eine Kombination mit anderen, überwiegend kongenitalen Erkrankungen. Die Patienten zeigen eine ausgespro-

chene Neigung zur Keloidbildung, die bei der Exzisionstherapie zu beachten ist.

Über die Ätiologie der E.p.s. läßt sich vorerst nichts Endgültiges sagen. Eine genetische Disposition ist anzunehmen, ist aber offenbar nicht der einzige determinierende Faktor. Bei Fällen von E.p.s. mit Morbus Wilson wird die Penicillamin-Behandlung als ätiologischer Faktor diskutiert.

Pathogenetisch sind wahrscheinlich die Hypertrophie der elastischen Fasern im Korium und die reaktive Entzündung als primäre Vorgänge zu werten. Die imposante Hyperkeratose entsteht offenbar sekundär. Unklar bleibt, ob die "transepidermale Elimination" eine Reaktion auf die quantitative Veränderung des elastischen Gewebes darstellt oder ob sie als Ausdruck einer Abstoßung auch qualitativ veränderter Elastika zu werten ist.

A N H A N G

Zusammenstellung der bisher publizierten Fälle von
Elastosis perforans serpiginosa

Autor	Publ.-Jahr	Geschl.	Alter	Lokalisation	zusätzl. Erkrankungen
1. Fischer (25)	1927	m	?	Nacken	-
2. Jones u. Smith (82)	1947	m	12	"	-
3. "	1947	m	12	"	Osteogen. imperfecta
4. Lutz (53)	1953	m	13	"	-
5. Miescher (63)	1955	m	10	"	-
6. Beening u. Ruiter (3)	1955	w	10	"	Mongolismus
7. Fegeler u.a. (24)	1955	w	19	Nacken, Oberarm	-
8. "	1955	m	11	Nacken, Unterschenkel	-
9. Grüneberg (34)	1956	m	16	Nacken	-
10. "	1956	w	13	Ellbogen	-
11. "	1956	m	16	Nacken, Ellbogen	-
12. Miescher (64)	1956	m	10	Nacken	-
13. " (65)	1956	m	17	Oberarm, Unterschenkel	-
14. Marshall u. Lurie (56)	1956	m	9	Nacken	-
15. Morgan (82)	1956	m	10	"	-

Autor	Publ.-Jahr	Geschl.	Alter	Lokalisation	zusätzl.Erkrankungen
16. Wilkinson D.S. (31)	1956	m	10	Nacken	-
17. Ross (31)	1956	m	19	"	-
18. Carleton (31)	1956	m	14	"	-
19. Price (31)	1956	m	14	"	-
20. Marshall u. Lurie (57)	1957	m	11	"	-
21. Storck (83)	1957	w	11	Unterarm	Marfan Syndrom
22. Schuppli (82)	1957	w	55	Wange	PXE
23. Sonck (36)	1957	m	10	Nacken	-
24. Dammert u. Putkonen (17)	1958	m	10	"	-
25. Meara (31)	1958	w	41	Unterarm, Kniebeuge	Ehlers Danlos-Syndrom
26. Klessens (31)	1958	m	?	Nacken	-
27. v. Stenbergen u. Jansen (31)	1958	m	20	"	-
28. Zambal (96)	1958	m	12	Nacken, Unterschenkel, Oberarm	Ehlers Danlos-Syndrom
29. Götz u.a. (30)	1958	w	16	Nacken	-
30. Wilkinson D.S. (36)	1958	m	10	"	Mongolismus
31. Wilkinson J.F. (36)	1958	m	10	"	-
32. Wilson (31)	1958	m	6	"	-
33. Antonescu u. Zelikov (1)	1958	m	21	Nacken, Oberarm	-
34. Sanchez Caballero u.a. (78)	1958	m	8	Gesicht	-

Autor	Publ.-Jahr	Geschl.	Alter	Lokalisation	zusätzl.Erkrankungen
35. Hailey (37)	1958	m	11	Arm, Knie, Gesicht, Nacken	geistig retardiert
36. Anning (82)	1958	m	18	Nacken, Handgelenk	Marfan-Syndrom (gestorben an Aortenaneurysma
37. Sanderson (36)	1958	m	5	Nacken, Wange	Mongolismus
38. Woerdemann u. Scott (92)	1959	m	13	Nacken	Mongolismus
39. "	1959	m	12	Nacken, Knie, Ellbogen	-
40. Hitch u. Lund (43)	1959	w	16	Nacken, Gesicht, Ellbogen	-
41. "	1959	m	17	Nacken	Osteogen. imperfecta
42. Morgan (43)	1959	m	14	"	-
43. Welton (43)	1959	m	14	"	Osteogen. imperfecta
44. London (43)	1959	m	10	"	-
45. Lupton (31)	1959	w	14	Gesicht	-
46. Scott u. Gordon (31)	1959	m	12	Nacken, Knie, Ellbogen	-
47. Hashimoto u. Hill (40)	1960	m	17	Nacken	-
48. Whyte u. Winkelmann (89)	1960	m	11	"	Rothmund-Thomson-Syndrom
49. "	1960	w	8	Nacken, Unterarm	-
50. Epstein u. Sullivan (23)	1960	m	17	Nacken	Nephrolithiasis, Cystinurie

Autor	Publ.-Jahr	Geschl.	Alter	Lokalisation	zusätzl. Erkrankungen
51. Woringer u. Laugier (31)	1960	w	31	Ober-, Unterarm, Ellbogen, Oberschenkel	Akrogerie Gottron
52. Ritchie u. McCuiston (74)	1960	w	8	Oberschenkel	Mongolismus
53. Bolgert u. Tabernat (31)	1961	m	11	Gesicht	Zahndystrophien
54. Herzberg (42)	1961	m	16	Nacken, Ellbogen	-
55. Corson (16)	1962	m	16	Nacken	-
56. Gaethe (27)	1962	m	12	"	-
57. Bureau u.a. (9)	1962	m	3	Gesicht (Stirn)	-
58. Gethner (28)	1962	m	13	Gesicht	-
59. Smith u.a. (82)	1962	m	32	Achsel, Bauch	PXE
60. Greenblatt (32)	1963	m	18	Nacken	-
61. "	1963	m	19	"	-
62. Hauss (41)	1963	m	13	Gesicht	-
63. Biebl u. Streitmann (4)	1963	m	16	Nacken	Osteogen. imperfecta Debilität
64. Homer (44)	1963	m	11	Ellbogen	-
65. Macauly (54)	1963	w	14	Oberarm	-
66. Walshe (85)	1963	m	14	?	Mongolismus
67. "	1963	m	14	?	"
68. Rupec (76)	1963	w	16	Gesicht	-
69. Goncalves u.a. (31)	1964	m	13	Unterarm	-

Autor	Publ.-Jahr	Geschl.	Alter	Lokalisation	zusätzl.Erkrankungen
70. Goncalves u.a. (31)	1964	m	17	Arm u. Nacken	-
71. Hanson u. Meyer (38)	1964	m	25	Nacken	-
72. Kingsley (46)	1964	m	19	?	Osteogenesis imperfecta
73. Reed u. Pidgeon (73)	1964	w	10	Ellbogen	" "
74. Stritzler (84)	1964	m	27	Unterarme, Oberschenkel	juveniler Diabetes mellitus
75. Schutt (80)	1965	m	27	Nacken, Arme, Rumpf, Beine	PXE
76. Woerdemann u.a. (93)	1965	w	12	Ellbogen, Nacken	-
77. "	1965	m	20	Nacken	-
78. "	1965	m	16	"	-
79. Nannelli u.a. (66)	1965	m	15	"	-
80. "	1965	m	14	"	-
81. Degos u.a. (18)	1966	m	15	Gesicht	Ehlers-Danlos-Syndrom
82. Christianson (14)	1966	m	10	Nacken	-
83. "	1966	m	13	"	Hirnbasisaneurysma
84. Korting (48)	1966	m	21	Nacken, Unterarm	Ehlers-Danlos-Syndrom
85. Haren (39)	1966	m	16	Nacken	-
86. Fleischmajer u.a. (26)	1967	w	51	Bauch	-
87. Obermayer u. Shea (67)	1968	m	37	Nacken	-
88. Mehregan (60)	1968	m	10	"	-

Autor	Publ.-Jahr	Geschl.	Alter	Lokalisation	zusätzl.Erkrankungen
89. Mehregan (60)	1968	m	32	Nacken	-
90. "	1968	m	13	"	-
91. "	1968	m	12	Gesicht	-
92. "	1968	m	14	Nacken, Arme	-
93. "	1968	m	11	Nacken	-
94. "	1968	m	13	Nacken, Gesicht, Oberarme	-
95. "	1968	w	19	Unterarm	Mongolismus
96. "	1968	w	19	Oberarm	-
97. "	1968	m	16	Nacken	-
98. "	1968	w	11	Gesicht	Ehlers-Danlos-Syndrom
99. Walters (86)	1968	w	14	Arme, Beine	Zwillinge
100. "	1968	w	14	" "	
101. Campos u.a. (10)	1968	m	17	Nacken	-
102. "	1968	m	10	Arme	-
103. Bos (5)	1968	w	24	Nacken	PXE
104. Shimizu u.a. (81)	1968	m	38	Nacken, Axilla	"
105. Pastinszky ua. (70)	1969	m	18	Nacken, Ellbogen	-
106. Canizares u.a. (11)	1969	m	12	Nacken	-
107. Sadeghi u.a. (77)	1969	m	12	Nacken, Gesicht	-
108. Lucke (51)	1969	m	13	Nacken	-

Autor	Publ.-Jahr	Geschl.	Alter	Lokalisation	zusätzl.Erkrankungen
109. Whyte (88)	1970	m	10	Nacken	-
110. Pai u.a. (68)	1970	w	52	Bauch	PXE u. systemische Sklerose
111. Main u.a. (55)	1971	m	9	Gesicht	-
112. "	1971	m	13	"	-
113. Weidmann u.a. (87)	1971	m	11	Gesicht (Ohr)	-
114. "	1971	m	12	Gesicht, Arme, Beine	-
115. Rasmussen (72)	1972	m	13	Nacken, Arme, Beine	Mongolismus
116. "	1972	m	16	"	"
117. "	1972	m	12	"	"
118. "	1972	w	14	"	"
119. Guilaine u.a. (35)	1972	m	20	Nacken, Hals	Morbus Wilson
120. Pass u.a. (69)	1973	m	21	Nacken, Ellbogen, Axilla	"
121. "	1973	m	31	Nacken	"
122. "	1973	m	18	"	"
123. Meves u. Vogel (62)	1973	w	23	?	-
124. Caro u.a. (12)	1974	w	13	Nacken, Gesicht, Arme, Schultern	persistierender Truncus arteriosus
125. Pedro u.a. (71)	1974	m	11	Rumpf	-
126. Caro u.a.	1975	w	33	Nacken, Rumpf	PXE
127. "	1975	m	16	Nacken	PXE

Autor	Publ.-Jahr	Geschl.	Alter	Lokalisation	zusätzl.Erkrankungen
128. Schneider u.a. (79)	1976	m	16	Nacken	-
129. Kirsch u.a. (47)	1977	m	21	Nacken, Penis	Morbus Wilson
130. Eide (22)	1977	w	30	Nacken, Rumpf, Arm, Bein	Aneurysmen, Elastose d. Gefäße, Bronchien u. des Endokards
131. Eigener Fall	-	m	17	Nacken, Oberschenkel	Morbus Wilson
132. " "	-	m	18	Ellenbeugen, Kniekehlen	-

LITERATURÜBERSICHT

1. ANTONESCU, ST. u. ZELICOV, S.: Serpiginöse Keratosis follicularis (Lutz) oder intrapapilläres perforierendes warzenförmiges Elastom (Miescher)
Derm. Vener. (Buc.) 3, 113 - 120 (1958), zit. Zbl. Haut-Geschl.Krkh. 102, 199 (1959)

2. BANDMANN, H.J. u. SCHMID, A.H.: Zur Differentialdiagnose der Hyperkeratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans (Morbus Kyrle) gegenüber der Elastosis perforans serpiginosa (Morbus Lutz-Miescher).
Hautarzt 19, 259 - 264 (1968)

3. BEENING, G.W. u. RUITER, M.: Keratosis follicularis serpiginosa (Lutz). Dermatologica 110, 175 (1955)

4. BIEBL, E. u. STREITMANN, B.: Elastosis perforans bei einem Fall von Osteogenesis imperfecta. Zeitschr. Haut-Geschl.Krkh. 35, 333 - 342 (1963)

5. BOS, W.H.: Pseudoxanthoma elasticum associated with perforating elastoma. Dermatologica 136, 296 - 298 (1968)

6. BOVENMEYER, D.A.: Reactive perforating collagenosis: Experimental production of the lesion. Arch. Derm. (Chic.) 102, 313 - 317 (1970)

7. BRAUN-FALCO, O.: Pathologische Veränderungen an Grundsubstanz, Kollagen und Elastika. In: Handbuch der Haut- u.Geschl.Krkh., Hrsg.: J. Jadassohn, Erg.Werk Bd. I, 2. Teil, S. 606 (1964)

8. BRAUN-FALCO, O.: Zur Pathogenese der senil-aktinischen Elastose. Schrift. Marchionini-Stiftg. 1, 57 - 76 (1969)

9. BUREAU, Y. u. BARRIERE, H.: Elastoma intrapapillaire perforant de Lutz-Miescher, à localisation frontale, chez un enfant de 3 ans. Bull.Soc.franc. Derm.Syph. 69, 507 - 508 (1962)

10. CAMPOS, E.C. u. PINO, G.S.: Elastosis perforans. Au. bras.Derm. 43, 77 - 86 (1968) zit. Zbl. Haut Geschl. Krkh. 125, 114 (1969)

11. CANIZARES, O. u. GIBBS, R.: Elastosis perforans serpiginosa. Arch. Derm. (Chic.) 100, 779 (1969)

12. CARO, I. u. FROOTKO, J.: Elastosis perforans serpiginosa with truncus arteriosus, Dermatologica 148, 366 - 370 (1974)

13. CARO, I., SHER, M.A. u. RIPPEY, J.J.: Pseudoxanthoma elasticum and Elastosis perforans serpiginosa, Report of two cases. Dermatologica 150, 36 - 42 (1975)

14. CHRISTIANSON, H.B.: Elastosis perforans serpiginosa: Association with congenital anomalies: Report of two cases. Sth. med. J. 59, 15 - 19 (1966)

15. COHEN, A.S. u. HASHIMOTO, K.: Electronmicroscope observation on the lesions of Elastosis perforans serpiginosa. J. invest. Derm. 35, 15 - 19 (1960)

16. CORSON, J.K.: Elastosis perforans serpiginosa. Arch. Derm. (Chic.) 85, 425 - 426 (1962)

17. DAMMERT, K. u. PUTKONEN, T.: Keratosis follicularis serpiginosa (Lutz), Dermatologica 116, 143 - 155 (1958)

18. DEGOS, R., GUILAINE, I. u. ADAN CAMPOS, C.: Elastome perforant de Lutz-Miescher, Bull.Soc.franc. Derm.Syph. 73, 359 - 360 (1966)

19. DE GRACIANSKY, P.M. u. BOULLE, M. u.a.: La Maladie de Kyrle, Ann. Derm. Syph. (Paris) 82, 8 - 33 (1955)

20. DELACRETAZ, I. u. GATTLEN, I.M.: Transepidermal elimination of traumatically altered collagen, Dermatologica 152, 65 - 71 (1976)

21. DUPERRAT, B. u. VANBREMERSCH, F.: Osteome perforant verruciforme posttraumatique, Ann. Derm. Syph. 90, 37 - 39 (1963)

22. EIDE, J.: Elastosis perforans serpiginosa with widespread arterial lesions: A case report. Acta Dermatovener (Stockholm) 57, 533 - 537 (1977)

23. EPSTEIN, J.H. u. SULLIVAN, F.I.: Elastoma intrapapillare perforans verruciforme, Arch.Derm. (Chic.) 82, 482 (1960)

24. FEGELER, F. u. BERTLICH, W.: Eigene Beobachtungen von Elastoma intrapapillare perforans verruciforme, Derm. Wchschr. 133, 435 (1956)

25. FISCHER, E.: Eigenartiger anatomischer Befund bei einer Hautkrankheit, Zbl.Haut-Geschl.Krkh. 22, 599 (1927)

26. FLEISCHMAJER, R. u. CHAROENVEI, R.: Kyrle's disease vs Elastosis perforans serpiginosa, Arch. Derm. (Chic.) 95, 330 (1967)

27. GAETHE, G.: Elastosis perforans serpiginosa: Report of another case, Arch. Derm. (Chic.) 85, 625 - 627 (1962)

28. GETHNER, P.J.: Elastosis perforans serpiginosa, Arch. Derm. (Chic.) 86, 542 - 543 (1962)

29. GILLMAN, T., PENN, J. u.a.: Abnormal elastic fibers, Arch. Path. 59, 733 - 749 (1955)

30. GÖTZ, H., RÖCKL, H. u. BANDMANN, H.J.: Beitrag zur Kenntnis der Keratosis follicularis serpiginosa Lutz, Dermatologica 117, 231 - 241 (1958)

31. GONCALVES, A.P. u.a.: Elastosis perforans, Dermatologica 129, 232 - 244 (1964)

32. GREENBLATT, M.: Elastosis perforans serpiginosa, Arch. Path. 75, 117 - 183 (1963)

33. GREENLEE, T.K., ROSS, R., HARTMAN, J.L.: The fine structure of elastic fibers, J. Cell. Biol. 30, 59 - 71 (1966)

34. GRÜNEBERG, T.: Keratosis follicularis et parafollicularis serpiginosa, Hautarzt 7, 150 - 156 (1956)

35. GUILAINE, I., BENHAMOU, J.P. u. MOLAS, G.: Elastome perforant verruciforme chez ùn malade troite par penicillamine pour maladie de Wilson, Bull.Soc.franc. Derm. Syph. 79, 450 - 453 (1972)

36. HABER, H.: Mieschers elastoma (Elastoma intrapapillare perforans verruciforme), Brit. J. Derm. 71, 85 - 96 (1959)

37. HAILAY, H.: Unusual skin eruption of unknown etiology, Arch. Derm. (Chic.) 77, 729 - 731 (1958)

38. HANSON, J.D. u. MEYER, H.: Elastosis perforans serpiginosa, Derm. Wchschr. 149, 614 - 618 (1964)

39. HAREN, H.B.: Keratosis follicularis serpiginosa (Lutz-Miescher) Dermatologica 133, 419 (1966)

40. HASHIMOTO, K. u. HILL, W.R.: Elastosis perforans serpiginosa: A case report with histochemical and enzyme digestion studies, J. invest. Derm. 35, 7 - 14 (1960)

41. HAUSS, H.: Keratosis follicularis serpiginosa Lutz (Elastoma intrapapillare perforans verruciforme Miescher) und Hyperkeratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans Kyrle, Derm. Wchschr. 147, 550 - 562 (1963)

42. HERZBERG, J.I.: Elastosis perforans serpiginosa Miescher, Hautarzt 12, 340 - 346 (1961)

43. HITCH, I.M. u. LUND, H.Z.: Elastosis perforans serpiginosa, Arch. Derm. (Chic.) 79, 407 - 421 (1959)

44. HOMER, S.: Elastosis perforans serpiginosa, Arch. Derm. (Chic.) 87, 766 - 767 (1963)

45. KEINING, E. u. BRAUN-FALCO, O.: Dermatologie und Venerologie, J.F. Lehmanns-Verlag, München (1969)

46. KINGSLEY, H.J.: Elastosis perforans serpiginosa with osteogenesis imperfecta, Arch. Derm. (Chic.) 90, 453 (1964)

47. KIRSCH, N. u. HUKILL, P.B.: Elastosis perforans serpiginosa induced by Penicillamine (Electronmicroscope observations), Arch. Derm. (Chic.) 113, 630 - 635 (1977)

48. KORTING, G.W.: Elastosis perforans serpiginosa als ektodermales Randsymptom bei cutis laxa (Ehlers-Danlos-Syndrom), Arch. Klin.Exp. Derm. 224, 437 - 446 (1966)

49. KORTING, G.W. u. DENK, R.: Dermatologische Differentialdiagnose, F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1974

50. LAUGIER, R., GOMET, CH. u. WORINGER, F.: Acrogeria (Gottron) et kèratose folliculaire serpigineuse (Lutz), Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 66, 80 - 92 (1959)

51. LUCKE, H.J.: Das seltene Krankheitsbild des Elastoma perforans serpiginosum, Med. Welt 20, 576 - 585 (1969)

52. LUND, H.Z. u. GILBERT, C.F.: Perforating Pseudoxanthoma elasticum, Arch. Path. 100, 544 - 546 (1976)

53. LUTZ, W.: Keratosis follicularis serpiginosa, Dermatologica 106, 318 - 320 (1953)

54. MACAULEY, M.: Symmetry in Elastosis perforans serpiginosa: Its significance, Arch. Derm. (Chic.) 88, 215 - 217 (1963)

55. MAIN, R., VINAY, K.D. u. CARR, A.I.: Elastosis perforans serpiginosa - A diagnostic measure. Brit. J. Derm. 85, 195 - 196 (1971)

56. MARSHALL, J. u. LURIE, H.J.: Keratosis follicularis serpiginosa (Lutz), Dermatologica 113, 13 - 25 (1956)

57. MARSHALL, J. u. LURIE, H.J.: Keratosis follicularis serpiginosa (Lutz) Elastoma intrapapillare perforans verruciforme (Miescher) Brit. J. Derm. 69, 315 - 318 (1957)

58. MEHREGAN, A.H.: Elastase and dermal elastoses, J. invest. Derm. 45, 404 (1965)

59. MEHREGAN, A.H., SCHWARTZ, D.D. u. LIVINGOOD, C.S.: Reactive perforating collagenosis, Arch. Derm. (Chic.) 96, 277 - 282 (1967)

60. MEHREGAN, A.H.: Elastosis perforans serpiginosa: A review of literature and a report of 11 cases, Arch. Derm. (Chic.) 97, 381 - 393 (1968)

61. MEHREGAN, A.H. u. COSKEY, R.J.: Perforating folliculitis, Arch. Derm. (Chic.) 97, 394 - 399 (1968)

62. MEVES, C. u. VOGEL, A.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen in einem Fall von Elastosis perforans serpiginosa, Dermatologica 145, 210 - 221 (1973)

63. MIESCHER, G.: Elastoma intrapapillare perforans verruciforme, Dermatologica 110, 254 - 266 (1955)

64. MIESCHER, G.: Uber einen weiteren Fall von Elastoma intrapapillare perforans verruciforme (Keratosis follicularis serpiginosa Lutz), Hautarzt 7, 194 - 197 (1956)

65. MIESCHER, G.: Ein unter dem Bild des Morbus Kyrle verlaufender Fall von Elastoma intrapapillare perforans verruciforme, Dermatologica 112, 306 - 315 (1956)

66. NANNELLI, M. u. SBERNA, P.: Keratosis follicularis serpiginosa, malattia di Lutz-Miescher: a proposito di due osservazioni. Rass. Derm. Sit. 18, 17 - 26 (1965), zit. Zbl. Haut GeschlKrkh. 122, 121 (1966/67)

67. OBERMAYER, M.E. u. SHEA, R.F.: Elastosis perforans serpiginosa with a history of familial involvement, Arch. Derm. (Chic.) 97, 490 - 492 (1968)

68. PAI, S.A. u. SBERNA, P.: Concurrence of PXE, EPS and systemic sclerosis, Dermatologica 140, 54 - 59 (1970)

69. PASS, F., GOLDFISCHER, S. u.a.: Elastosis perforans serpiginosa during penicillamine therapy for Wilson disease, Arch. Derm. 108, 713 - 715 (1973)

70. PASTINSZKY, I. u. LISZKAI, L.: Beiträge zum Krankheitsbild und zur Pathohistologie der Elastosis perforans serpiginosa (Lutz-Miescher), Börgyógi. vener. Szle 45, 73 - 85 (1969), zit. Zbl. Haut Geschl.Krkh. 125, 503 (1969)

71. PEDRO, S.D. u. GARCIA, R.L.: Disseminate elastosis perforans serpiginosa, Arch. Derm. (Chic.) 109, 84 - 85 (1974)

72. RASMUSSEN, J.E.: Disseminate elastosis perforans serpiginosa in four mongoloids, Brit. J. Derm. 86, 9 - 13 (1972)

73. REED, W.B. u. PIDGEON, J.W.: Elastosis perforans serpiginosa with osteogenesis imperfecta, Arch. Derm. (Chic.) 89, 342 - 344 (1964)

74. RITCHIE, E.B. u. Mc CUISTION, C.H.: Elastosis perforans serpiginosa, Arch. Derm. (Chic.) 82, 976 - 979 (1960)

75. ROSS, R. u. BORNSTEIN, P.: The elastic fiber, J. Cell. Biol. 40, 366 - 381 (1969)

76. RUPEC, M.: Naevus follicularis keratosus (Naevus comedonicus) mit Elastoma intrapapillare, Derm. Wchschr. 147, 141 - 148 (1963)

77. SADEGHI, N. u. MOSTOFI, K.: Elastosis perforans serpiginosa, Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 76, 518 - 522 (1969)

78. SANCHEZ CABALLERO, H.J. u.a.: Elastoma intrapapillare perforans (Miescher) (non verruciforme et imitant la Porokératose de Mibelli), Dermatologica 117, 460 - 463 (1958)

79. SCHNEIDER, W. u. BOCK, H.O.: Elastoma perforans serpiginosum, Hautarzt 27, 117 - 121 (1976)

80. SCHUTT, D.A.: Pseudoxanthoma elasticum and elastosis perforans serpiginosa, Arch. Derm. (Chic.) 91, 151 - 152 (1965)

81. SHIMIZU, M. u. HAMAGUCHI, T.: A case of elastosis perforans associated with pseudoxanthoma elasticum. Acta Derm. (Kyoto) 63, 119 - 123 (1968), zit. Zbl. Haut Geschl.Krkh. 127, 528 - 529 (1970)

82. SMITH, E.W. u.a.: Reactive perforating Elastosis; A feature of certain genetic disorders, Bull. John Hopkins Hosp. 111, 235 - 251 (1962)

83. STORCK, H.: Ein Fall von Arachnodaktylie (Dystrophia mesodermalis Congenita), Typ Marfan, Dermatologica 104, 321 - 325 (1952)

84. STRITZLER, C.: Elastosis perforans, Arch. Derm. (Chic.) 90, 253 - 254 (1964)

85. WALSHE, M.: Keratosis follicularis serpiginosa, Trans St. Johns Hosp. Derm. Soc. N.S. 49, 141 - 143 (1963), zit. Zbl. Haut Geschl.Krkh. 116, 269 (1964)

86. WALTERS, J.W.: Hyperkeratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans (Kyrle's disease) or Elastosis perforans serpiginosa in twins, Arch. Derm. (Chic.) 98, 216 - 217 (1968)

87. WEIDMAN, A.J. u. ALLEN, B.: Elastosis perforans serpiginosa, Arch. Derm. (Chic.) 103, 324 - 327 (1971)

88. WHYTE, H.: Elastosis perforans serpiginosa, Arch. Derm. (Chic.) 102, 123 - 124 (1970)

89. WHYTE, H. u. WINKELMANN, R.K.: Elastosis perforans, J. invest. Derm. 35, 113 - 122 (1960)

90. WILKINSON, D.S.: Keratosis follicularis serpiginosa (Lutz), Brit. J. Derm. 71, 77 (1959)

91. WILSON, H.: Elastoma intrapapillare perforans (Miescher), Brit. J. Derm. 71, 313 - 314 (1959)

92. WOERDEMANN, M.J. u. SCOTT, F.P.: Keratosis follicularis serpiginosa (Lutz), Dermatologica 118, 18 - 26 (1959)

93. WOERDEMANN, M.J. u.a.: Elastosis perforans serpiginosa: Report of a family with chromosomal investigation, Arch. Derm. (Chic.) 92, 559 - 560 (1965)

94. WORINGER, F. u. LAUGIER, R.: Collagenoma perforans verruciforme, Derm. Wchschr. 147, 64 - 68 (1963)

95. YEN, A. u. BRAVERMAN, J.M.: Ultrastructure of human dermal microcirculation: The horizontal plexus of the papillary dermis, J. invest. Derm. 66, 131 - 142 (1976)

96. ZAMBAL, Z.: Sind Hyperkeratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans und Elastoma intrapapillare perforans verruciforme identisch? Hautarzt 9, 304 - 311 (1958)

97. ZELICKSON, A.S.: Ultrastructure of Normal and Abnormal Skin. Lea u. Febiger, Philadelphia 1967

An dieser Stelle möchte ich mich vor allem bei Herrn Prof. Dr. med. H.H. Wolff für die freundliche Überlassung des Themas und die unbürokratische und herzliche Art der Hilfestellung bedanken.

Mein Dank gilt ferner Frl. E. Januschke für die hervorragende technische Arbeit und die Beratung in praktischen Fragen.

Schließlich möchte ich Frau E. Schlanke für die unermüdliche Übersetzung des Manuskripts in leserliche Worte meinen Dank aussprechen.

LEBENSLAUF

1948, 20. März:	geboren in Passau
1954, September:	Eintritt in die Volksschule Passau St. Nikola
1958, September:	Übertritt ins humanistische Gymnasium Leopoldinum Passau
1967, Juni:	Abitur
1967, Oktober:	Einberufung zur Bundeswehr
1968, August:	Anerkennung als Wehrdienstverweigerer
1968, Wintersemester:	Beginn des Studiums der Architektur an der Technischen Hochschule München
1969, Januar bis August:	Wehrersatzdienst im Psychiatrischen Landeskrankenhaus Weißenau
1969, Wintersemester:	Beginn des Psychologiestudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1973, Sommersemester:	Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1974, Wintersemester:	Diplomprüfung im Fach Psychologie an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1979, Sommersemester:	Medizinisches Staatsexamen an der Ludwig-Maximilians-Universität München